

Relatório de Reanálise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e
Eventos em Saúde

Tepotinibe para câncer de pulmão de células não
pequenas (CPCNP) avançado com mutação do tipo
skipping no éxon 14 do gene MET (METex14)

Este *template* foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2024-26. O *template de relatório de análise crítica para reanálise de uma mesma tecnologia já avaliada* foi elaborado considerando as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos¹, de revisões sistemáticas², de avaliações econômicas³ e de análises de impacto orçamentário⁴.

Adicionalmente aos componentes técnico-científicos, o *template* contém: resumo em linguagem acessível, em português, resumo executivo em inglês, resumo executivo em espanhol e conteúdo sobre o processo de participação social referente à tecnologia, incluindo contribuições provenientes de consultas e audiências públicas, bem como dos debates realizados no âmbito das reuniões da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar (Cosaúde).

A necessidade de atualizações do conteúdo e do formato deste relatório será analisada continuamente pela ANS.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Tepotinibe para câncer de pulmão não pequenas
células (CPNPC) avançado com mutação do tipo
skipping no éxon 14 do gene MET (METex14)

São Paulo - SP

Julho/ 2026

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO	8
2. ANÁLISE PRÉVIA	8
3. CONTEXTUALIZAÇÃO	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL	19
5. CONDIÇÃO CLÍNICA	19
5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	19
5.2. Mutação do tipo skipping no METex14	20
5.3. Tratamento recomendado	20
6. TECNOLOGIA	22
6.1. Fluxograma da linha de cuidado	22
6.2. Descrição	22
6.3. Ficha técnica	22
7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	28
7.1. Pergunta estruturada	28
7.2. Critérios de elegibilidade	30
7.3. Busca por evidências	32
7.4. Seleção de estudos e extração de dados	35
7.5. Resultados	41
7.5.1 Características dos estudos incluídos	41
7.5.2 Resultados dos estudos incluídos	50
7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos	65
7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências	73
7.6 Discussão e conclusões	101
7.7 Elementos pós-texto	107
8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	107
8.1 Métodos	108
8.2 Resultados	115
8.3 Discussão e conclusões	118
8.4 Elementos pós-texto	119
9.1 Métodos	120
9.2 Resultados	129
9.3 Discussão e conclusões	134
9.4 Elementos pós-texto	135
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	137
10.1 Avaliação por outras agências de ATS	137
10.2 Considerações sobre a implementação	139
11. REFERÊNCIAS	142

ANEXOS EXTERNOS

- *Checklist* de análise crítica: avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- *Checklist* de análise crítica: análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.
- Declaração de potenciais conflitos de interesses.
- Resumo Executivo em outros idiomas (inglês e espanhol).

APÊNDICE

- **Apêndice I.** Avaliação do risco de viés, ferramenta RoB 2.0 da Cochrane.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS

Figura 3. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE

Figura 4. Risco de viés ou qualidade metodológica do estudo incluído na análise do PARECERISTAS

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Quadro 2. Resumo executivo

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível (250 palavras)

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia

Quadro 6. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 7. Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 11. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 12. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 13. Características do estudo incluído apresentadas pelo PROPONENTE

Quadro 14. Características do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS

Quadro 15. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do PROPONENTE.

Quadro 16. Resultados do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia

Quadro 17. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança

Quadro 18. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 19. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS, para tratamento de pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células avançado, com mutação do tipo skipping no éxon 14 do gene MET.

Quadro 22. Componentes da discussão e das conclusões

Quadro 23. Componentes dos elementos pós-texto

Quadro 24. Parâmetros da avaliação econômica

Quadro 25. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE

Quadro 26. Diferença de custo da avaliação de custo-minimização elaborada pelo PROPONENTE (caso base).

Quadro 27. Componentes da discussão e conclusões

Quadro 28. Elementos pós-texto

Quadro 29. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 30. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 31. Progressão estimada de participação no mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 32. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 33. Resumo dos resultados da AIO

Quadro 34. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 35. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 36. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 37. Componentes da discussão e das conclusões

Quadro 38. Elementos pós-texto

Quadro 39. Avaliação de outras agências de ATS

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, a custo-efetividade e ao impacto orçamentário do medicamento TEPOTINIBE PARA CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS (CPNPC) AVANÇADO COM MUTAÇÃO DO TIPO *SKIPPING* NO ÉXON 14 DO GENE MET (METEX14), visando avaliar a INCORPORAÇÃO DE NOVA TECNOLOGIA EM SAÚDE NO ROL.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo (PAR)	Nº da Unidade de Análise Técnica (UAT)	Proponente
2026.2.000356	UAT 206	Merck S/A

2. ANÁLISE PRÉVIA

A tecnologia em questão já foi avaliada previamente em 04/11/2024, através da UAT nº 133, a qual teve recomendação desfavorável. Conforme relatório de análise técnica disponível no *website* da ANS, a motivação para a recomendação foi:

“As evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança do tepotinibe para o tratamento de adultos com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) avançado do tipo METex14 sem tratamento prévio são baseadas em um ensaio clínico de fase II, sem grupo comparador e com alto risco de viés, com certeza da evidência muito baixa para todos os desfechos da PICO. Os estudos de comparação indireta - MAICs (matching-adjusted indirect comparisons) apresentados pelo proponente foram avaliados como de alto risco de viés, acarretando incertezas nas comparações e necessidade de cautela na interpretação dos seus resultados. Portanto, conforme a análise das evidências que subsistem até o momento, os efeitos do tepotinibe quanto aos desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave, frequência de participantes com pelo menos um evento adverso, taxa de resposta objetiva e qualidade de vida são incertos em pacientes com CPNPC. Embora os resultados dos estudos econômicos apontem para a direção de economia com a incorporação da tecnologia, há um alto grau de incerteza relacionado aos parâmetros de custo do teste necessário para identificar a mutação METex14. Cabe ressaltar ainda

que as estimativas econômicas devem ser consideradas em conjunto com as limitadas evidências científicas disponíveis e com a atual dificuldade de se estimar os benefícios clínicos do medicamento.”

[Texto transferido ou adaptado do documento Relatório da Análise Técnica, [UAT 133](#)]

3. CONTEXTUALIZAÇÃO

A indicação do tepotinibe descrita em bula⁵ é para pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado portadores de alterações do tipo salto no éxon 14 do gene do receptor de tirosina quinase MET (METex14). Para confirmar essa alteração, a bula recomenda a utilização de testes validados empregando ácidos nucleicos isolados de amostras de plasma ou tecido tumoral⁵.

Atualmente, o teste genético para mutação METex14 não possui cobertura obrigatória determinada pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Deste modo, o custo do teste genético para identificação dessa alteração foi incluído e considerado na análise de impacto orçamentário que acompanha o presente relatório.

Além disso, o PROPONENTE justificou a ressubmissão da proposta com base nas seguintes motivações:

“A tecnologia foi avaliada pela ANS em 2024, recebendo deliberação de não incorporação na 614ª Reunião Ordinária da DICOL. A presente submissão, por sua vez, apresenta novas evidências provenientes dos dados de acompanhamento de 3 anos do estudo VISION, bem como evidências de mundo real para eficácia e segurança de tepotinibe frente ao comparador eleito na saúde suplementar. Por fim, a nova submissão também considera novas análises econômicas, incluindo o custo do teste genético para a detecção de mutação, apresentando, ainda, economia substancial para o sistema de saúde suplementar.”

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, página 6]

3. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo

TECNOLOGIA	
Tepotinibe (<i>Tepmetko</i> ®)	
INDICAÇÃO	
Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado com mutações do tipo <i>skipping</i> (em salto) no METex14 em pacientes sem tratamento prévio (1L).	
INTRODUÇÃO	
O câncer de pulmão é uma doença com alta incidência e mortalidade em todo o mundo, incluindo o Brasil. O CPNPC é o tipo mais comum de câncer de pulmão e pode apresentar variantes genômicas acionáveis, preditivas de resposta a respectivas drogas de alvo molecular. Uma dessas mutações é o <i>skipping</i> no METex14, que acomete 3% dos casos de CPNPC avançado, sendo considerada uma mutação de baixa frequência. Pacientes com essa mutação apresentam idade mais elevada (mediana de 73 anos) e maior propensão a terem metástases encefálicas, sugerindo pior prognóstico. Nesses casos o uso da combinação de quimioterapia e de imunoterapia pode não ser uma opção efetiva ou tolerável. Tepotinibe (<i>Tepmetko</i>®) é um medicamento oral, inibidor seletivo de tirosina quinase para o tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células avançado com mutação do tipo <i>skipping</i> (em salto) no éxon 14 do gene MET (mutação <i>skipping</i> no METex14). O medicamento age inibindo a atividade da proteína MET, com a mutação do tipo <i>skipping</i> no METex14. A inibição da proteína MET por tepotinibe causa bloqueio de proliferação das células tumorais e diminuição das dimensões das lesões. [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, páginas 6-7]	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
População: Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células avançado, com mutação <i>skipping</i> no METex14. Intervenção (tecnologia): Tepotinibe Comparador: Sem restrição Desfechos (outcomes): Primário: taxa de resposta objetiva. Secundários: sobrevida global, taxa de sobrevida	População: adultos com CPNPC avançado com mutação <i>skipping</i> no METex14, sem tratamento prévio. Intervenção (tecnologia): Tepotinibe em monoterapia. Comparador: Placebo, nenhum tratamento ou quimioterapias e imunoterapias contempladas na saúde suplementar para a população alvo.

livre de progressão, duração mediana da resposta, qualidade de vida e eventos adversos. Estudos: Estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises diretas ou indiretas comparando tepotinibe com outras opções atualmente disponíveis no Rol da ANS (quimioterapia, imunoterapia ou quimio+imunoterapia). Na ausência deles, foram considerados: ensaios clínicos não randomizados, estudos de mundo real com coortes prospectivas e retrospectivas, caso-controle, estudo de braço único (observacionais ou experimentais). [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, páginas 23]	Desfechos: Primários: • Sobrevida global (SG) • Sobrevida livre de progressão (SLP) • Eventos adversos graves Secundários: • Qualidade de vida (QV) • Taxa de resposta completa • Quaisquer eventos adversos Desenho de Estudos: ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam considerados, nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).
Diferenças identificadas entre PICO da UAT 133 e os do presente relatório: • No item desenho de estudos, o PICO proposto anteriormente pelos PARECERISTAS incluiu estudos do tipo revisão sistemática. • No item desenho de estudos, o PICO proposto anteriormente pelo PROPONENTE não incluiu estudos do tipo mundo real.	
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
PROponente	
“No total, 14 publicações foram incluídas. Destas, 9 publicações e duas MAICs relataram os resultados do estudo VISION, um estudo de fase II multicêntrico, e o maior ensaio clínico já conduzido para a população de interesse. O estudo foi dividido em coortes, sendo que duas delas eram de pacientes com mutação <i>skipping</i> no METex14: coorte A (primeiras análises de eficácia e segurança, N=152) e coorte C (análises confirmatórias dos resultados da coorte A, N=161). O estudo incluiu pacientes com e sem tratamento prévio. Alinhados com o objetivo do presente documento, apresentaremos os dados da publicação de acompanhamento de longo prazo, com resultados combinados das coortes A + C, de pacientes sem tratamento prévio (1L), N=164. Esse estudo demonstrou uma taxa de resposta objetiva de 57,9% e sobrevida global de 21,1 meses nas coortes A + C, para primeira linha de tratamento. A sobrevida livre de progressão da doença foi 12,6 meses e a duração mediana da resposta foi 31,7 meses nessa mesma população (pacientes com	

diagnóstico por biópsia líquida ou tecidual). 36,1% dos pacientes tiveram eventos adversos graves (grau ≥ 3) em ambas as coortes, independente da linha de tratamento.

Foi incluída, também, uma revisão sistemática que avaliou evidências disponíveis para a mutação *skipping* no METex14. Os achados sugerem que terapias-alvo para MET estão associadas a melhores resultados de eficácia frente a outros tratamentos.

Além disso, dois estudos de mundo real foram incluídos: o primeiro foi a análise de Wei e colaboradores, que avaliou a segurança de tepotinibe através de relatos de farmacovigilância, e que confirmou o perfil de eventos adversos do medicamento, sendo o edema periférico o principal evento adverso relatado; e o segundo foi o estudo de Pecci e colaboradores, que comparou a efetividade de inibidores de MET versus imunoterapia $\pm$ quimioterapia em mundo real. Neste, os resultados obtidos por pacientes em uso de inibidores de MET altamente seletivos foram numericamente superiores à quimio-imunoterapia para sobrevida global (21,8 meses versus 16,3 meses), sobrevida livre de progressão (9,07 meses versus 6,44), e taxa de resposta objetiva (57,7% versus 38,9%), o que reforça a posição da terapia-alvo como tratamento de primeira linha preferencial para pacientes como mutação do tipo *skipping* METex14.”

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, páginas 7-8]

PARECERISTAS

A proposta avaliada consiste na incorporação do tepotinibe para pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células, avançado, com mutação *skipping* no METex14 e sem tratamento prévio.

A revisão sistemática da literatura identificou o ensaio clínico VISION⁹ (não randomizado, de braço único e sem comparador), o qual avaliou a eficácia e a segurança do tepotinibe em 313 pacientes com a mutação METex14. Desse total, 164 pacientes não apresentaram tratamento prévio.

A certeza da evidência foi julgada como muito baixa para todos os desfechos.

- População **com mutação** METex14 (coorte A+C), em **primeira linha** de tratamento (**n=164**)^{9jj}:
 - o A mediana de **sobrevida global** foi de 21,1 meses, com um intervalo de confiança de 14,2 a 24,5 meses. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas.
 - o A mediana de **sobrevida livre de progressão** foi de 12,6 meses com um intervalo de confiança de 9,7 a 17,7 meses. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas.

- o A **taxa de resposta objetiva parcial** foi 57,9% com um intervalo de confiança de 50% a 65,6%. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas.
 - o A **taxa de resposta completa** foi 0,6%, correspondendo a um paciente dos 164 com resposta completa. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas.
- População **com mutação** METex14 (coorte A+C), em **primeira ou segunda linha** de tratamento (**n=172 a 175**)^{9r}:
 - o A **qualidade de vida** avaliada pelo questionário **EORTC QLQ-C30** mostrou uma mudança média no escore de estado de saúde global (GHS) em relação ao valor basal de -7,1 (Desvio Padrão (DP) $\pm$ 26,66; n=174). De acordo com Maringwa et al, 2011¹⁵, a diferença mínima clinicamente importante para esse escore é de 9 pontos para melhora e 4 pontos para deterioração. A estimativa pontual de -7,1 sugere deterioração clinicamente significativa; contudo, a amplitude do desvio padrão indica imprecisão na estimativa. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas, imprecisão e à evidência indireta.
 - o As mudanças em relação ao valor basal nos sintomas, avaliados pelo **EORTC QLQ-LC13** foram: tosse de -6,1 (DP $\pm$ 28,16; n=175) pontos; dispneia de 7,1 (DP $\pm$ 21,05; n=175) pontos, e dor torácica de -2,3 (DP $\pm$ 28,13; n=175). De acordo com Dirnberger et al, 2026¹⁶, as mudanças significativas dentro do paciente são de $\pm$ 33,3 para tosse e dor torácica e de $\pm$ 16,7 para dispneia. As estimativas pontuais para tosse (-6,1), dor torácica (-2,3) e dispneia (7,1) não atingiram significância clínica. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas, imprecisão e à evidência indireta.
 - o A mudança média em relação ao valor basal no **EQ-5D-5L VAS** foi de -10 (DP $\pm$ 23,7; n=172) pontos, indicando piora da autoavaliação de saúde. Considerando a diferença mínima clinicamente importante de 5 pontos (Bourke et al, 2024¹⁷), a estimativa pontual de -10 sugere deterioração clinicamente significativa, embora o elevado desvio padrão indique imprecisão. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas, imprecisão e à evidência indireta.
- População **com mutação** METex14 (coorte A+C), em **primeira ou segunda linha** de tratamento (**n=313**)⁹ⁱⁱ:

- o 64,9% (203/313) dos pacientes apresentaram eventos adversos graves, de grau $\geq$ 3. Foram relatados três óbitos decorrentes de eventos adversos relacionados ao tratamento. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à evidência indireta. - o 99% (310/313) dos pacientes apresentaram quaisquer eventos adversos. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à evidência indireta. - o No estudo VISION⁹, os edemas periféricos consistiram nos eventos adversos mais frequentes, independentemente da gravidade. • Destaca-se que, para os desfechos de qualidade de vida e de segurança, a população analisada no estudo VISION⁹ incluiu pacientes em primeira ou segunda linha de tratamento, em divergência ao PICO proposto neste relatório (população sem tratamento prévio).
Diferenças identificadas entre os resultados de eficácia/segurança da UAT 133 e os do presente relatório: • Os PARECERISTAS incluíram, no presente relatório, os dados atualizados do estudo VISION⁹ para os seguintes desfechos: frequência de eventos adversos graves de grau igual ou maior a três (publicação Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ); qualidade de vida (publicação Gasking, 2025^{9r}); e taxa de resposta completa (publicação Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ). • O PROPONENTE também relatou os dados atualizados do estudo VISION⁹ para o desfecho de eventos adversos graves, taxa de resposta objetiva e duração mediana da resposta. Além disso, relatou os resultados da revisão sistemática e dos estudos de mundo real incluídos.
AVALIAÇÃO ECONÔMICA
O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-minimização comparando o tepotinibe em monoterapia à combinação de imunoterapia com quimioterapia (pembrolizumabe + pemetrexede + platina) para pacientes com CPNPC avançado, com mutações do tipo METex14, sem tratamento prévio (1L). De acordo com os resultados apresentados pelo PROPONENTE, o uso do tepotinibe em monoterapia comparado à combinação de imunoterapia com quimioterapia proporcionou uma economia de recursos média de -R\$ 229.194,86 por paciente tratado. A análise apresentada pelo PROPONENTE apresenta limitações metodológicas, apontadas pelos PARECERISTAS, que restringem a generalização dos resultados. Apesar da economia estimada, identificaram-se incertezas relevantes, notadamente o pressuposto de equivalência clínica entre as tecnologias comparadas. Essa premissa não foi suficientemente demonstrada, tendo sido baseada

em evidências indiretas de efetividade com múltiplas limitações, entre elas, a ausência do status mutacional METex14 no grupo comparador da MAIC de Vioix et al, 2022¹¹, o que torna as populações não inteiramente comparáveis. Dessa forma, a estimativa de economia é inteiramente dependente dessa premissa não comprovada, comprometendo a robustez da análise.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
A análise efetuada pelo PROPONENTE estimou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do tepotinibe em monoterapia na perspectiva da saúde suplementar, foi de -R\$ 120,8 milhões de reais acumulados em 5 anos (média anual de -R\$ 24 milhões) em comparação com a combinação de imunoterapia com quimioterapia, considerando testagem para identificação da mutação em 10% da população elegível. A estimativa considerou uma difusão do tepotinibe de 40% a 80% e média de população elegível de aproximadamente 181 pacientes no período de cinco anos.	A reanálise realizada pelos PARECERISTAS estimou que a introdução de tepotinibe em monoterapia, em comparação à imunoquimioterapia (esquema pembrolizumabe+pemetrexede +platina) resultaria em uma economia de -R\$ 212.185.969,52 em cinco anos (média anual de -R\$ 42.437.193,90), na perspectiva da saúde suplementar e considerando o custo do teste oncogenético para identificação da mutação na população elegível. A estimativa considerou difusão da tecnologia entre 30% e 70% e uma população média de 205 pacientes elegíveis no período analisado.

EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL

<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
“O PBAC (Austrália) deferiu a recomendação para incluir o tepotinibe no PBS para a indicação linha agnóstica (ou seja, independentemente da linha terapêutica) para pacientes com CPNPC. O NICE (Reino Unido) concluiu que o tepotinibe é uma opção de tratamento eficaz e custo-efetiva para pacientes com CPNPC METex14 positivo avançado. O tepotinibe em monoterapia para essa indicação foi incorporado ao sistema público de saúde do Reino Unido tanto para pacientes não previamente tratados quanto	O tepotinibe foi recomendado para reembolso pelo <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE) e pelo <i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC) da Escócia para o tratamento de adultos com CPNPC, com mutação METex14 em primeira linha. As agências citam recomendação condicional ou por meio de acordo comercial. O tepotinibe não foi recomendado para reembolso pela <i>Canada's Drug Agency</i> (CDA-AMC) para o tratamento de adultos com CPNPC

para aqueles previamente tratados. Tepotinibe foi incorporado para uso também pela agência SMC (Escócia) e INESSS (Canadá, Quebec), por apresentar economia considerável para os sistemas de saúde de cada localidade.” “[...] o tepotinibe já foi incorporado pelas seguintes agências de ATS: NCPR (Bulgária), SUKL (República Tcheca), NCPE (Irlanda), AIFA (Itália), AEMPS (Espanha), FOPH (Suíça), NHSA/NRDL (China), Chuikyo (Japão), HIRA (Coréia do Sul), ACE (Singapura).” [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, páginas 7 e 23-24]	e mutação METex14 em primeira linha, com a justificativa de que as evidências analisadas não foram suficientemente robustas para demonstrar benefício clínico. Até a data de elaboração deste relatório, a agência australiana <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC) não havia emitido uma decisão final sobre a recomendação do tepotinibe para primeira linha do CPNPC avançado. Não foi identificada avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) no Brasil ou pela <i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS), na França, para o medicamento tepotinibe.
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
Proponente	Pareceristas
“A inclusão do tepotinibe, uma terapia-alvo oral altamente específica para pacientes com CPNPC com mutação do tipo skipping METex14, uma mutação pouco frequente mas com questões clínicas e prognósticas relevantes, no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS é justificada pelos dados clínicos de eficácia e segurança do medicamento, bem como pelo impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes e pelo potencial de economia de recursos financeiros para o sistema de saúde suplementar em relação à quimioimunoterapia.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, página 9]	Foi identificado um ensaio clínico fase II (VISION)⁹, sem grupo comparador e com alto risco de viés, avaliando o tepotinibe em monoterapia para o tratamento de adultos com CPNPC avançado com mutação METex14 e sem tratamento prévio. Há incertezas (evidência de certeza muito baixa) sobre os efeitos do tepotinibe quanto aos desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave, frequência de participantes com pelo menos um

	evento adverso, taxa de resposta e qualidade de vida. O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-minimização comparando o tepotinibe em monoterapia à combinação de imunoterapia com quimioterapia (pembrolizumabe+pemetrexede+platina) para pacientes com CPNPC avançado, com mutações METex14, sem tratamento prévio (1L). De acordo com os resultados apresentados pelo PROPONENTE, o uso do tepotinibe em monoterapia comparado à combinação de imunoterapia com quimioterapia proporcionou uma economia de recursos média de -R\$ 229.194,86 por paciente tratado. A análise apresentada pelo PROPONENTE apresenta limitações metodológicas, apontadas pelos PARECERISTAS, que restringem a generalização dos resultados. Apesar da economia estimada, identificaram-se incertezas relevantes, notadamente o pressuposto de equivalência clínica entre as tecnologias comparadas. Essa premissa não foi suficientemente demonstrada, tendo sido baseada em evidências indiretas de efetividade com múltiplas limitações, entre elas, a ausência do status mutacional METex14 no grupo comparador da MAIC de Vioix et al, 2022¹¹, o que torna as populações não inteiramente comparáveis. Dessa forma, a estimativa de economia é inteiramente dependente dessa premissa não comprovada, comprometendo a robustez da análise.
--	--

	A reanálise realizada pelos PARECERISTAS estimou que a introdução de tepotinibe em monoterapia, em comparação à imunoquimioterapia (esquema pembrolizumabe+pemetrexede+platina) resultaria em uma economia de -R\$ 212.185.969,52 em cinco anos (média anual de -R\$ 42.437.193,90), na perspectiva da saúde suplementar e considerando o custo do teste oncogenético para identificação da mutação na população elegível. A estimativa considerou difusão da tecnologia entre 30% e 70% e uma população média de 205 pacientes elegíveis no período analisado.
--	--

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final

4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível (250 palavras)

Por que este relatório foi feito? Este relatório avaliou um novo remédio para tratar adultos com câncer de pulmão avançado ou que se espalhou pelo corpo, que tem um tipo específico da doença (câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)), com uma alteração genética específica, chamada mutação do tipo <i>skipping</i> no éxon 14 do gene MET.
O que é o câncer de pulmão avançado e como é tratado? • O câncer de pulmão se origina nas células dos pulmões responsáveis pelas trocas gasosas, aquelas que ajudam a levar oxigênio para o sangue. Na fase avançada, o câncer pode ter se espalhado para outras partes do corpo (metástases), como ossos, fígado ou cérebro.

- Alguns cânceres de pulmão apresentam alterações (mutações) em genes que controlam o crescimento celular, fazendo com que as células se multipliquem mais rápido do que deveriam e contribuindo para o surgimento e a progressão do câncer.
- Alterações como a mutação do tipo *skipping* no éxon 14 do gene MET são mais comuns em homens mais velhos. Quando essa mutação está presente, a doença costuma evoluir de forma desfavorável e os pacientes geralmente têm um tempo de vida menor após o diagnóstico.
- Hoje, os tratamentos mais utilizados são a quimioterapia, que age diretamente sobre as células do câncer, e a imunoterapia, que fortalece a capacidade do sistema de defesa do organismo de combater a doença.
- O tepotinibe foi avaliado como uma opção de tratamento direcionado, ou seja, um tipo de medicamento que age especificamente na mutação METex14, tentando bloquear o mecanismo que faz o tumor crescer.

Como este relatório foi feito?

O relatório contém a análise dos principais estudos sobre o tratamento, e a comparação dos custos dos medicamentos para avaliar quanto isso pode impactar os gastos dos planos de saúde caso o novo tratamento seja oferecido.

Quais foram os principais resultados encontrados?

As evidências sobre a eficácia do tepotinibe são provenientes de um estudo clínico que avaliou os efeitos desse medicamento em pacientes com CPNPC avançado, que tinham a mutação METex14 e com ou sem tratamento prévio. Esse tratamento não foi comparado com outras terapias.

Os resultados indicam incertezas sobre a eficácia e segurança do medicamento. Isso acontece porque o estudo principal tem limitações importantes (alto risco de viés) e, principalmente, porque não existe um grupo de comparação, ou seja, não foi possível comparar diretamente o medicamento com outro tratamento disponível.

O estudo econômico apresentado pelo PROPONENTE indica que, em média, o uso de tepotinibe poderia proporcionar uma economia de R\$ 229 mil por paciente se comparado ao tratamento atualmente disponível (combinação de imunoterapia e quimioterapia). Contudo, os parâmetros e métodos utilizados pelo proponente para chegar a esses resultados apresentam incertezas relevantes, o que reduz a confiança nesses dados.

A reanálise do impacto orçamentário apresentada no relatório indica que, caso o tepotinibe seja incorporado na saúde suplementar, isso geraria uma economia de aproximadamente R\$ 212 milhões ao longo de cinco anos (cerca de R\$ 42 milhões por ano), se comparado ao tratamento

atualmente disponível (combinação de imunoterapia e quimioterapia). Essa estimativa inclui os custos do teste oncogenético necessário para a identificação da mutação, além do custo do medicamento, considerando o atendimento anual de aproximadamente 205 pacientes, no período de 5 anos.

5. CONDIÇÃO CLÍNICA

5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de pulmão é uma neoplasia maligna originária de células dos brônquios ou pulmões, sendo uma doença de elevada letalidade. O fator prognóstico mais importante em pacientes com câncer de pulmão é a extensão da doença ao diagnóstico¹.

A principal causa de câncer de pulmão é o tabagismo, que está associado ao desenvolvimento da doença em aproximadamente 72% dos casos. Além disso, o risco de desenvolvimento e morte pelo câncer tem relação direta com a intensidade de exposição ao tabaco.^{2,3} Outros fatores que favorecem o desenvolvimento dessa neoplasia são: exposição à poluição do ar, fibroses pulmonares, doença pulmonar obstrutiva crônica (enfisema pulmonar e bronquite crônica), fatores genéticos, histórico familiar de câncer, exposição ocupacional a agentes químicos ou físicos, consumo de água contendo arsênico e altas doses de suplementos de betacaroteno em tabagistas e ex-tabagistas.³

O câncer de pulmão é mais frequentemente diagnosticado na faixa entre 50 e 70 anos de idade e costuma ser agressivo, com prognóstico reservado. De acordo com o relatório do Instituto Nacional do Câncer (INCA), “Estimativa 2026 Incidência de Câncer no Brasil”, a quantidade média de casos novos de câncer de pulmão estimada para cada ano do triênio 2026-2028 é de 35.380, dos quais 18.730 acometendo homens e 16.650 acometendo mulheres. Ainda segundo o INCA, esses valores correspondem a taxas de incidência ajustadas de 17,95 casos novos a cada 100.000 homens e de 15,14 casos novos para cada 100.000 mulheres (taxa geral de 16,51 casos novos a cada 100.000 habitantes).

O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) representa cerca de 85% dos casos de câncer de pulmão^{5,6}. O adenocarcinoma é o subtipo histológico mais prevalente, afetando ambos os sexos. Frequentemente, manifesta-se como uma massa periférica, o que dificulta a apresentação de sintomas e, conseqüentemente, a detecção em estágios iniciais²². Quanto ao estadiamento da doença, estima-se em 80% a proporção de casos de CPNPC que são diagnosticados em estádios avançados (IIIb e IV)^{23,24}.

As alterações genômicas acionáveis (AGAs) incluem aquelas envolvendo, mas não restrito a KRAS G12C, EGFR (L858R e deleções em éxon 19), fusões de ALK, fusões de RET, fusões de ROS1, BRAF V600E, HER2 (inserções no éxon 20), além de alterações do gene MET.⁷

Nos últimos anos, a via MET tem sido reconhecida como um importante alvo terapêutico no câncer de pulmão, impulsionada por avanços na avaliação e classificação molecular do CPNPC. As alterações genéticas no MET incluem o *skipping* no éxon 14 do gene MET (*skipping* METex14), outras mutações ativadoras e amplificação do gene.⁸

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, páginas 10, 13-

14]

5.2. Mutação do tipo *skipping* no METex14

O MET é um receptor de tirosina quinase normalmente expresso nas células epiteliais de vários órgãos. Quando da interação com o fator de crescimento de hepatócitos (HGF), ligante deste receptor, ocorrem algumas mudanças de conformação e fosforilação de resíduos de tirosina, que culminam com a ativação do receptor MET e subsequente transdução de sinais, culminando em estímulos de proliferação, sobrevivência, migração e invasão celular⁹. A mutação do tipo *skipping* no METex14 protege os receptores MET da degradação, amplificando sua sinalização celular e estimulando o crescimento e a sobrevivência do tumor.

Em geral, pacientes com mutação *skipping* no METex14 têm idade superior a pacientes com mutações EGFR, KRAS ou rearranjo ALK. Além de idade avançada ao diagnóstico, o que comumente é associado à comorbidades, a ocorrência de metástase cerebral nos pacientes acometidos com a mutação do tipo *skipping* no METex14 é comum, impactando até 40% dos casos. Embora relativamente rara, a mutação *skipping* no METex14 apresenta importante impacto clínico nos pacientes, associada a doença avançada e baixa sobrevida¹⁰⁻¹².

Em termos de possibilidades terapêuticas, o tratamento mais indicado por diretrizes clínicas nacionais e internacionais para essas mutações MET são os agentes inibidores da tirosina quinase, sendo a mutação *skipping* no éxon 14 o principal alvo conhecido para esses agentes¹¹.

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, páginas 10-11 e

14]

5.3. Tratamento recomendado

O tratamento convencional padrão para o CPNPC sem mutação direcionadora é a imunoterapia associada à quimioterapia. A descoberta e a caracterização de mutações direcionadoras e o desenvolvimento de terapias-alvo são acontecimentos recentes e mudaram o padrão de tratamento preferencial, aumentando a expectativa e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Dentro das terapias-alvo, a classe dos inibidores de tirosina quinase, por exemplo, se estabeleceu como padrão-ouro no tratamento do CPNPC com mutações direcionadoras, mostrando de forma

consistente resultados de eficácia superiores aos vistos em outros estudos com demais agentes antineoplásicos.³⁰

Drogas inibidoras de tirosina quinase direcionadas para mutações como ALK e EGFR já estão disponíveis na saúde suplementar, no entanto, tratamentos específicos para a mutação do tipo *skipping* no METex14 ainda não estão disponíveis.

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, página 14]

Diretrizes

Diretrizes internacionais recomendam que todos os novos casos de CPNPC realizem testes moleculares para detectar alterações genéticas em genes como EGFR, ALK, BRAF, ERBB2, KRAS, MET, NTRK1/2/3, RET e ROS1. A confirmação de alterações moleculares específicas é necessária para personalizar o tratamento com terapias direcionadas.

A diretriz nacional da SBOC recomenda o uso de inibidores seletivos de MET como única opção para o CPNPC avançado com a mutação *skipping* no METex14.

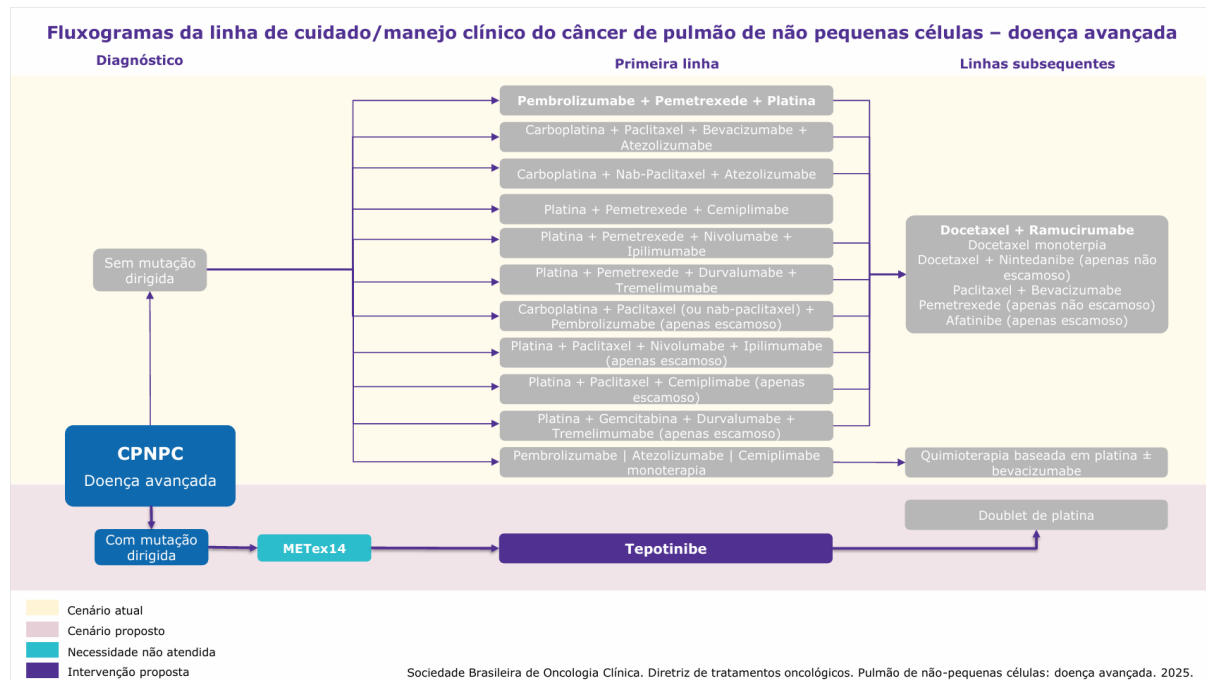
Entidades internacionais, como NCCN, ASCO e ESMO apresentam inibidores de MET como agentes preferenciais para esse tipo de alteração em razão de eficácia clinicamente significativa e da manutenção da qualidade de vida do paciente durante o tratamento.

Digno de nota, a ESMO desenvolveu o ESCAT (*ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets*) para padronizar a oncologia de precisão. Essa ferramenta categoriza alvos moleculares em seis níveis de evidência clínica, com base em suas implicações para o manejo de pacientes com câncer. Apenas as alterações moleculares classificadas como nível I são consideradas prontas para a integração nas decisões clínicas diárias. O conceito central é a "*actionability*", que permite o uso de tratamentos direcionados para alterações genômicas específicas. A alteração *skipping* no METex14 é classificada como *Tier I-B*, o que indica que a correspondência entre essa alteração e a terapia-alvo com inibidores de MET está associada a melhores resultados em ensaios clínicos, e o acesso à essa terapia-alvo deve ser considerado padrão de tratamento.⁴⁸

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, páginas 12 e 17]

6. TECNOLOGIA

6.1. Fluxograma da linha de cuidado



[Imagem transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde]

6.2. Descrição

Tepotinibe (Tepmetko®) é um medicamento oral, inibidor seletivo de tirosina quinase. O medicamento age inibindo a atividade da proteína MET, com a mutação do tipo *skipping* no METex14. A inibição da proteína MET por tepotinibe causa bloqueio de proliferação das células tumorais e diminuição das dimensões das lesões.

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, páginas 6-7]

6.3. Ficha técnica

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	Tipo	Medicamento
2	Princípio ativo	Tepotinibe
3	Nome comercial	Tepmetko®
4	Fabricante	Merck Healthcare Kgaa - Darmstadt - Alemanha

5	Detentor do registro	Merck S/A.
6	Apresentação	Comprimidos revestidos de 250 mg. Embalagem com 60 comprimidos revestidos. (Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
7	Indicação aprovada na Anvisa	TEPMETKO® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células avançado (CPNPC), portando alterações em salto no gene do receptor de tirosina quinase MET, no éxon 14 (<i>skipping alterations</i>) (METex14). (Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
8	Indicação proposta pelo PROPONENTE	Indicação apresentada pelo proponente no documento FORMROL - Protocolo 2026.2.000356, página 1: “Câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com mutações do tipo <i>skipping</i> (mutação em salto) no éxon 14 do gene MET (METex14) em pacientes sem tratamento prévio (1L).”
9	Posologia e forma de administração	A dose recomendada de TEPMETKO® é de 500 mg (2 comprimidos) uma vez ao dia com alimentos (equivalente a 450 mg de tepotinibe). O paciente deve administrar o TEPMETKO® aproximadamente no mesmo horário todos os dias. O tratamento deve continuar até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Se uma dose diária for omitida, ela pode ser tomada assim que lembrada no mesmo dia, a menos que a próxima dose deva ser administrada em 8 horas. Se ocorrer vômito após tomar uma dose de TEPMETKO®, os pacientes devem tomar a próxima dose no horário programado seguinte. (Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
10	Patente / registro na ANVISA	PI 0814616-0 (vigente até 29/04/2028) Número de registro Anvisa: 1.0089.0414

11	Requisitos obrigatórios	As alterações em salto (<i>skipping alterations</i>) no METex14 devem ser confirmadas por um método de teste validado, usando ácidos nucleicos isolados de amostras de plasma ou tecido tumoral.
12	Contraindicações	O medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes. Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. (Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
13	Precauções	As seguintes precauções devem ser observadas: Doença pulmonar intersticial / Pneumonite Doença pulmonar intersticial (DPI) ou reações adversas semelhantes à DPI foram relatadas em 8 pacientes (2,6%) com CPNPC avançado com alterações em salto (<i>skipping alterations</i>) no METex14 que receberam tepotinibe em monoterapia no regime posológico recomendado (n=313), incluindo 1 caso de grau 3 ou superior; casos graves ocorreram em 4 pacientes (1,3%), sendo 1 caso fatal. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sintomas pulmonares indicativos de reações semelhantes à DPI (ex.: dispneia, tosse, febre). TEPMETKO® deve ser suspenso e os pacientes devem ser imediatamente investigados para diagnóstico alternativo ou etiologia específica da doença pulmonar intersticial. TEPMETKO® deve ser permanentemente descontinuado se a doença pulmonar intersticial for confirmada e o paciente deve ser tratado adequadamente (vide “Modificação de dose para reações adversas”). Aumento de ALT e/ou AST Foi relatado aumento de ALT e/ou AST (vide “Descrição das reações adversas selecionadas”). Aumentos de ALT e/ou AST foram na maioria não graves e de grau baixo. O aumento de ALT e/ou AST não levou à descontinuação permanente do medicamento do estudo e raramente determinou a descontinuação temporária ou redução da dose.

		Com base nos valores laboratoriais, foi observada piora nos níveis basais para grau 1 ou superior em 49,5% dos pacientes para ALT e 39,9% dos pacientes para AST no estudo VISION. Ocorreu piora para grau 3 ou superior em 4,9% dos pacientes para ALT e 3,6% dos pacientes para AST. As enzimas hepáticas (ALT e AST) e a bilirrubina devem ser monitoradas antes do início do TEPMETKO® e, posteriormente, conforme indicação clínica. Se ocorrerem aumentos de grau 3 ou superior, é recomendada modificação da dose (vide “Modificação de dose para reações adversas”). Toxicidade embriofetal TEPMETKO® pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas (vide “Gravidez e lactação”). Mulheres com potencial para engravidar ou pacientes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar devem ser avisados do risco potencial para o feto. Mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com TEPMETKO® e por pelo menos 1 semana após a última dose. Pacientes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar devem usar contracepção de barreira durante o tratamento com TEPMETKO® e por pelo menos 1 semana após a última dose. Interpretação de testes laboratoriais Estudos não clínicos sugerem que o tepotinibe ou seu principal metabólito inibem as proteínas transportadoras tubulares renais, nomeadamente, o transportador de cátions orgânicos OCT 2 e os transportadores de extrusão de múltiplos medicamentos e toxinas (MATE) 1 e 2 (vide “Farmacocinética”). A creatinina é um substrato desses transportadores, e os aumentos observados na creatinina (vide “Reações adversas”) podem ser o resultado da inibição da secreção tubular ativa em vez de lesão renal. Estimativas da função renal que dependem da creatinina sérica (depuração de creatinina ou taxa de filtração glomerular estimada) devem ser interpretados com cautela, considerando esse efeito. Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas TEPMETKO® não influencia a capacidade de dirigir e operar máquinas.
--	--	--

		Contracepção em homens e mulheres O teste de gravidez é recomendado em mulheres com potencial para engravidar antes de iniciar o tratamento com TEPMETKO®. Mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com TEPMETKO® e por pelo menos 1 semana após a última dose. Pacientes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar devem usar contracepção de barreira durante o tratamento com TEPMETKO® e por pelo menos 1 semana após a última dose. Gravidez Categoria de risco D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Não há dados clínicos sobre o uso de TEPMETKO® em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram teratogenicidade (vide “Segurança não clínica”). Com base no mecanismo de ação e achados em animais, o TEPMETKO® pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. TEPMETKO® não deve ser usado durante a gravidez, a menos que a condição clínica da paciente exija tratamento com tepotinibe. Mulheres com potencial para engravidar ou pacientes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar devem ser avisados do risco potencial para o feto. Lactação Não existem dados sobre a secreção de tepotinibe ou seus metabólitos no leite humano ou sobre seus efeitos nos lactentes ou produção de leite. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com TEPMETKO®. Fertilidade Não existem dados em humanos sobre o efeito de TEPMETKO® na fertilidade. Não foram observadas alterações morfológicas nos órgãos reprodutores masculinos ou femininos nos estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães (vide “Segurança não clínica”). Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/comprimido revestido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com
--	--	--

		síndrome de má-absorção de glicosegalactose. Contém os corantes óxido de ferro vermelho e dióxido de titânio. (Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
14	Eventos adversos	O perfil de segurança do TEPMETKO® reflete a exposição ao tepotinibe em 313 pacientes com CPNPC avançado, portando alterações em salto (<i>skipping alterations</i>) no METex14 incluídas no estudo clínico principal (VISION). As características dos pacientes no estudo VISION foram: idade mediana de 72 anos (faixa: 41 a 94 anos); idade inferior a 65 anos 21%; 49% do sexo masculino, 51% do sexo feminino; 62% brancos, 34% asiáticos. A duração mediana da exposição neste estudo foi de 7,5 meses (faixa de 0 a 72 meses). As reações adversas mais comuns observadas no estudo VISION foram edema, principalmente edema periférico (72,5% dos pacientes), hipoalbuminemia (32,9%), náusea (31%) e aumento da creatinina (29,1%). As reações adversas graves mais comuns relatadas foram edema periférico (3,2%) e edema generalizado (1,9%). O edema periférico foi a causa mais frequente de descontinuação permanente do tratamento (5,4%), descontinuação temporária do tratamento (19,8%) ou redução da dose (15,7%). (Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)

7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas¹ ou de parecer técnico-científico (PTC)².

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

(X) Revisão sistemática.

() Parecer técnico-científico (PTC).

() Outra síntese de evidência. Qual? _____.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
Não há.

7.1. Pergunta estruturada

O uso do tepotinibe é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado com mutação do tipo <i>skipping</i> no éxon 14 do gene MET (METex14) quando comparado às terapias disponíveis no setor de saúde suplementar?

Quadro 6. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Componente	Proponente	Pareceristas
População	Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células avançado, com mutação <i>skipping</i> no METex14.	Adultos com CPNPC avançado com mutação <i>skipping</i> no METex14, sem tratamento prévio.
Intervenção (tecnologia)	Tepotinibe	Tepotinibe em monoterapia.

Comparador	Sem restrição	Placebo, nenhum tratamento ou quimioterapias e imunoterapias contempladas na saúde suplementar para a população alvo.
Desfechos (outcomes)	Primário: taxa de resposta objetiva. Secundários: sobrevida global, taxa de sobrevida livre de progressão, duração mediana da resposta, qualidade de vida e eventos adversos.	Primários: ◦ Sobrevida global (SG) ◦ Sobrevida livre de progressão (SLP) ◦ Eventos adversos graves Secundários: ◦ Qualidade de vida (QV) ◦ Taxa de resposta completa ◦ Quaisquer eventos adversos
Tipo de estudo	Estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises diretas ou indiretas comparando tepotinibe com outras opções atualmente disponíveis no Rol da ANS (quimioterapia, imunoterapia ou quimio + imunoterapia). Na ausência deles, foram considerados: ensaios clínicos não randomizados, estudos de mundo real com coortes prospectivas e retrospectivas, caso-controle, estudo de braço único (observacionais ou experimentais).	Ensaio clínico randomizado (ECR); na ausência destes, seriam considerados, nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).

METex14: mutação do tipo skipping no éxon 14 do gene MET; CPNPC: câncer de pulmão não-pequenas células.

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO

- Em relação à escolha dos desfechos de interesse, os PARECERISTAS incluíram o desfecho de segurança de eventos adversos graves, dada sua relevância clínica e por ser uma medida amplamente utilizada para caracterização do perfil de segurança das intervenções.
- O PROPONENTE não estabeleceu restrições quanto aos comparadores considerados.

- Nas análises dos PARECERISTAS foram considerados como comparadores o placebo, nenhum tratamento, ou a combinação de imunoquimioterapia (tratamentos disponíveis no Rol da ANS).
- Em relação ao tipo de estudo, os PARECERISTAS consideraram ensaios clínicos randomizados, e, apenas na ausência destes, serão considerados ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas, estudos caso-controle e estudos de braço único.
- O PROPONENTE considerou para inclusão não apenas ensaios clínicos randomizados e não randomizados, mas também revisões sistemáticas, meta-análises (diretas ou indiretas), estudos observacionais e estudos de mundo real.

Diferenças identificadas entre PICO da UAT 133 e os do presente relatório:

- No item desenho de estudos, o PICO proposto anteriormente pelos PARECERISTAS incluiu estudos do tipo revisão sistemática.
- No item desenho de estudos, o PICO proposto anteriormente pelo PROPONENTE não incluiu estudos do tipo mundo real.

7.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 7.1, o PROPONENTE adotou os critérios de elegibilidade descritos no Quadro 7.

Quadro 7. Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Critérios	Proponente	Pareceristas
Inclusão (PICOS)	“Foram incluídos estudos clínicos que tivessem avaliado o tepotinibe, comparativos ou não, para o tratamento de pacientes com CPNPC avançado com mutação <i>skipping</i> no METex14. Além disso, para serem incluídos, os estudos deveriam relatar um ou mais dos seguintes desfechos: taxa de resposta objetiva (TRO), sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), qualidade de vida (QoL) ou eventos	População: adultos com CPNPC avançado com mutação <i>skipping</i> no METex14, sem tratamento prévio. Intervenção (tecnologia): Tepotinibe em monoterapia. Comparador: Placebo, nenhum tratamento ou quimioterapias e imunoterapias contempladas na saúde suplementar para a população alvo. Desfechos: Primários:

	adversos (EAs). Também foram incluídas análises indiretas que comparassem o tepotinibe ao comparador mais apropriado, no formato de estudos de mundo real ou <i>Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAICs)</i>.” “Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma ou a data de publicação.” [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, páginas 23-24]	• Sobrevida global (SG) • Sobrevida livre de progressão (SLP) • Eventos adversos graves Secundários: • Qualidade de vida (QV) • Taxa de resposta completa • Quaisquer eventos adversos Desenho de Estudos: ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam considerados, nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).
Exclusão (PICOS)	“Estudos pré-clínicos, estudos de fase I, ensaios clínicos incluindo pacientes com câncer de pulmão com características ou mutações distintas da indicação do presente dossiê, publicações que não relataram os desfechos de interesse, publicações que não incluíram tepotinibe ou apresentaram baixa representatividade da droga ou do comparador, publicações com análises não relevantes para esta submissão, publicações desatualizadas e estudos de comparação indireta com alternativas não disponíveis no Rol da ANS foram excluídos. No caso de uma ou mais publicações com diferentes datas de <i>cut-off</i> de um mesmo desfecho, optou-se pela evidência mais recente. Além disso, a publicação principal do estudo	Não foram adotadas restrições (exceto aquelas diretamente opostas aos critérios de inclusão).

	VISION também foi incluída, bem como a última publicação em formato de manuscrito completo.” [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, páginas 24]	
Outros critérios	-	Não foram aplicados outros critérios.

METex14: mutação do tipo skipping no éxon 14 do gene MET; CPNPC: câncer de pulmão não-pequenas células.

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
Não há.

7.3. Busca por evidências

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE	Proponente	810 resultados [28/01/2026]
	(((((tepotinib) OR (tepmetko)) OR (MET-tyrosine-kinase-inhibitor)) OR (MET-inhibitor)) AND (non small cell lung cancer)) OR (skipping MET exon 14)	
	Pareceristas	247 resultados [26/05/2026]
	#1 "tepotinib" [Supplementary Concept] OR "tepotinib" OR "tepmetko"	
EMBASE	Proponente	1.305 resultados [28/01/2026]
	('tepotinib'/exp OR 'tepotinib' OR 'tepmetko'/exp OR 'tepmetko' OR 'met tyrosine kinase inhibitor' OR 'met inhibitor'/exp OR 'met inhibitor') AND ('non small cell lung cancer'/exp OR 'non small cell lung cancer') OR 'skipping met exon 14'	
	Pareceristas	598 resultados
	#1 'tepotinib'/exp OR 'tepotinib' OR 'tepmetko'	

	#2 #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	[26/05/2026]
Cochrane Library	Proponente	89 resultados [28/01/2026]
	(tepotinib OR "tepmetko" OR "MET-tyrosine-kinase-inhibitor" OR "MET-inhibitor" OR) AND (non small cell lung cancer)	
	Pareceristas	61 resultados [26/05/2026]
	#1 "tepotinib" OR "tepmetko" #2 #1 in trials	
LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde)	Proponente	254 resultados [28/01/2026]
	(tepotinib) OR (tepotinibe) OR (tepmetko) OR (MET-tyrosine-kinase inhibitor) OR (inhibidor de la tirosina quinasa MET) OR (Inibidor de tirosina quinase MET) OR (MET-inhibitor) OR (Inibidor de MET) OR (Inibidor de MET) AND (non small cell lung cancer) OR (cáncer de pulmón de células no pequeñas) OR (câncer de pulmão de não pequenas células) OR (skipping MET exon 14) OR (omisión del exón 14 de MET) OR (salto do éxon 14 do gene MET)	
	Pareceristas	82 resultados [26/05/2026]
	("tepotinib" OR "tepmetko" OR "tepotinibe") AND db:("PubMed-not-MEDLINE" OR "WPRIM") AND instance:"regional"	

Legenda: EMBASE: Excerpta Medica dataBASE; LILCAS: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Fonte	Proponente	Pareceristas
Busca manual	Não apresentado.	As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências

		bibliográficas e em websites de agências de ATS 0 resultado [26/05/2026]
ClinicalTrials.gov	“Digno de nota, foi realizada uma busca rápida nas plataformas de registro de ensaios clínicos e não foram identificados estudos de fase III em andamento que avaliem inibidores seletivos de MET para pacientes com mutação do tipo skipping do METex14 sem tratamento prévio.” [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, páginas 49]	28 resultados [26/05/2026] Intervention: "tepotinib" OR "tepmetko"
WHO/ICTRP	Não realizada.	31 resultados [26/05/2026] Intervention: "tepotinib" OR "tepmetko" Recruitment status: ALL

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca
O PROPONENTE realizou as buscas nas bases MEDLINE (via <i>pubmed</i>), Embase, CENTRAL e LILACS. Além disso, declarou ter realizado buscas por estudos clínicos em andamento, mas não especificou as bases de dados consultadas nem detalhou a estratégia de busca utilizada. Assumiu-se, portanto, que as buscas foram conduzidas no ClinicalTrials.gov, uma vez que os registros apresentados no Apêndice 4 (página 72) possuem numeração compatível com essa base. Não houve menção, por parte do PROPONENTE, à realização de busca manual nas listas de referências dos artigos incluídos.

- Os PARECERISTAS realizaram buscas sensíveis nas bases MEDLINE (via *PubMed*), Embase, CENTRAL, LILACS e em duas bases de registros de ensaios clínicos, a ClinicalTrials.gov e a WHO/ICTRP, conforme recomendado pelas diretrizes metodológicas de elaboração de revisão sistemática e pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde^{1,2}, assim como as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*⁶.
- Os PARECERISTAS realizaram buscas complementares em websites de agências de ATS.
- Diferenças identificadas entre a busca da UAT 133 e as do presente relatório:
 - Na estratégia de busca da UAT 133, o PROPONENTE optou por combinar a linha de termos referente ao medicamento com uma linha de termos para o CPNPC. Além disso, não realizou buscas nas bases Embase, Cochrane Library e LILACS, nem em fontes adicionais. As buscas do PROPONENTE na UAT 133 foram realizadas em 20 de janeiro de 2024.
 - Os PARECERISTAS apenas atualizaram a estratégia de busca da UAT 133, mantendo os termos de busca. As buscas dos PARECERISTAS na UAT 133 foram realizadas em 01 de junho de 2024.

7.4. Seleção de estudos e extração de dados

Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Plataforma	Rayyan e Microsoft Excel	Adequado	Plataforma Rayyan ⁷
Revisores envolvidos	“Inicialmente, as duplicatas foram removidas e revisores selecionaram, em uma primeira etapa, os artigos de possível interesse pela leitura de título e resumo.	Parcialmente adequado	Dois revisores de modo independente

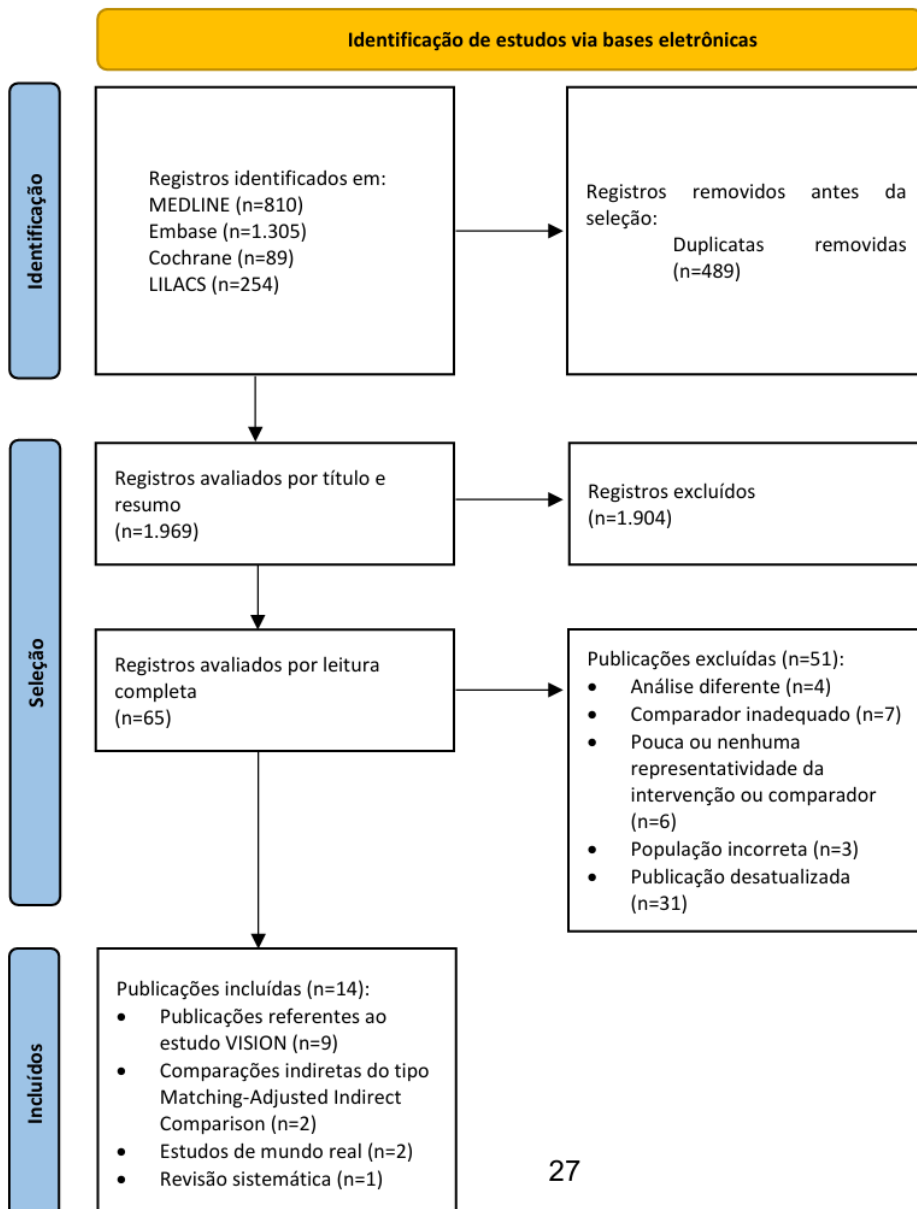
	Em uma segunda etapa, realizou-se a leitura do texto completo das publicações.” [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, página 25]		
Resolução divergências	“Discordâncias foram resolvidas por consenso.” [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, página 25]	Adequado	Terceiro revisor
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Organização dos dados	“Os dados dos estudos primários incluídos foram coletados em tabelas padronizadas do Microsoft Excel (Microsoft Corp, Washington, EUA).” [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, página 25]	Adequado	Pareceristas usaram a plataforma Google Planilhas.
Revisores envolvidos	Não apresentado	Inadequado	Dois revisores

Resolução divergências	Não apresentado	Inadequado	Consenso
-----------------------------------	-----------------	------------	----------

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
• O PROPONENTE utilizou o <i>software Rayyan</i>⁷ para a triagem de títulos e resumos. Embora mencione que a seleção foi conduzida por revisores, não está explícito se a triagem ocorreu de forma independente, tampouco se esse procedimento foi adotado na etapa de leitura dos textos completos. As divergências entre revisores foram resolvidas por consenso. • O PROPONENTE organizou os dados para extração em tabelas padronizadas. O PROPONENTE não relatou se o processo de extração foi realizado em duplicata. Não foi indicado pelo PROPONENTE como seriam solucionadas eventuais divergências. • Os PARECERISTAS utilizaram a plataforma <i>Rayyan</i>⁷ para seleção dos estudos e para extração dos dados foi usada a plataforma <i>Google</i> planilhas. As duas etapas foram conduzidas em duplicata e de forma independente, seguindo a recomendação do <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i>⁶ e as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos¹ e de revisões sistemáticas². Para a resolução dos conflitos, na etapa de seleção, um terceiro revisor foi adicionado, e na etapa de extração dos dados, os dois revisores envolvidos entraram em consenso. • Não foram identificadas diferenças entre o processo de extração de dados da UAT 133 e o adotado no presente relatório.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

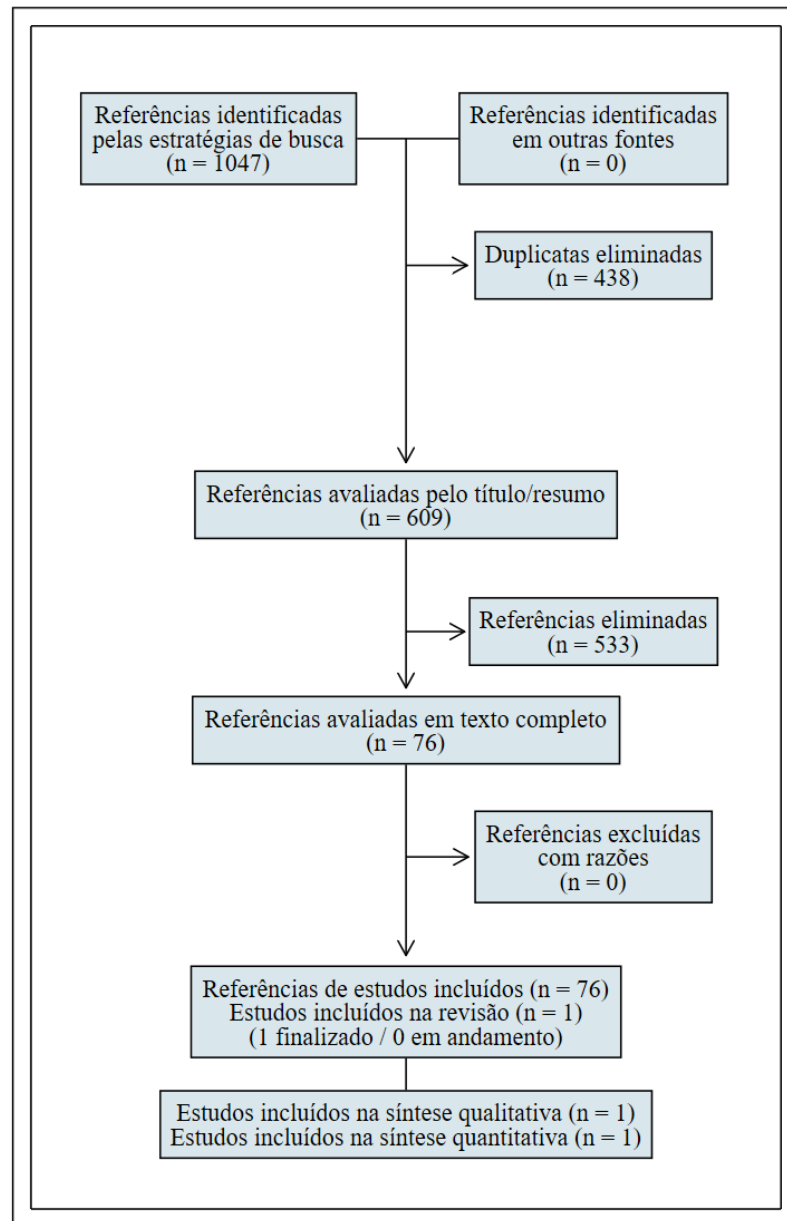
Figura 2. Fluxograma PRISMA para a seleção dos estudos.



27

[Figura transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, página 28]

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

As diferenças entre o fluxograma apresentado pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS se devem às fontes e estratégias de busca utilizadas e aos critérios de elegibilidade adotados por cada um.

Quadro 11. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente

Estudo	Razão para exclusão
O PROPONENTE relatou as razões para exclusão de 51 referências avaliadas por leitura do texto completo e as razões individuais foram descritas no Apêndice 2 do documento submetido – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática (páginas 67-70).	
PARECERISTAS	
Estudo (referências)	Razão para exclusão
Nenhum estudo foi excluído na fase de avaliação da elegibilidade por texto completo.	

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
• O PROPONENTE relatou as razões para exclusão das referências avaliadas por leitura do texto completo e as razões individuais foram descritas, conforme recomendado pelas diretrizes metodológicas de elaboração de revisão sistemática e pareceres técnico científicos do Ministério da Saúde^{1,2}. • Observa-se que publicações do estudo VISION⁹ foram excluídas pelo PROPONENTE sob a justificativa de desatualização. No entanto, esses mesmos estudos foram incluídos pelos PARECERISTAS como publicações do VISION⁹. Para a análise dos resultados, os PARECERISTAS utilizaram apenas os dados mais recentes provenientes do estudo VISION⁹. • Não foram identificadas alterações relevantes entre a lista de estudos excluídos da UAT 133 e a do presente relatório.

Quadro 12. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente	
Estudo	PICO
O PROPONENTE relatou que não identificou estudos em andamento elegíveis.	
PARECERISTAS	
Estudo	PICO
Não foram incluídos estudos em andamento.	

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento

- O PROPONENTE relatou que não identificou estudos em andamento elegíveis.
- Os PARECERISTAS realizaram a busca no *ClinicalTrials.gov* e na base *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP). Não foram localizados estudos em andamento que sejam elegíveis.
- Os PARECERISTAS identificaram o estudo COMET (NCT06908993)⁸, um ensaio de fase III que compara tepotinibe ao tratamento usual em segunda linha, razão pela qual não foi elegível para a análise.
- Dada a identificação de apenas um estudo (VISION)⁹, estudos em andamento podem alterar o cenário dos resultados atuais e indicar necessidade de revisão do presente relatório.
- Não foram identificadas alterações relevantes entre a lista de estudos em andamento da UAT 133 e a do presente relatório.

7.5. Resultados

7.5.1 Características dos estudos incluídos

O PROPONENTE relatou a inclusão de um ensaio clínico com nove publicações (VISION)⁹, dois resumos^{10,11} de comparações indiretas (MAIC – *Matching-Adjusted Indirect Comparison*), uma revisão sistemática¹² e dois estudos independentes de mundo real^{13,14}. As características dos estudos incluídos pelo PROPONENTE foram apresentadas de forma narrativa e por meio da Tabela 5 (documento 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, páginas 29-31), representada pelo **Quadro 13** deste relatório. Em comparação com a UAT 133, o PROPONENTE incluiu publicações mais recentes do estudo VISION⁹, além de estudos de mundo real e uma revisão sistemática.

Os PARECERISTAS incluíram o estudo VISION^{9a-xxx}, relatado em 76 referências, o qual consiste em um ensaio clínico não randomizado de braço único. O estudo analisou a intervenção com tepotinibe em pacientes com CPNPC avançado em três coortes: A, B e C. As coortes A e C incluíram pacientes com mutação METex14, enquanto a coorte B incluiu pacientes com mutação METamp. Dessa forma, apenas os dados das coortes A e C foram considerados no presente relatório. Nessas coortes também foram descritos, de forma separada para alguns desfechos, os dados para os pacientes sem tratamento prévio e para aqueles em segunda linha. Em comparação com a UAT 133, os PARECERISTAS incluíram publicações mais recentes do estudo VISION⁹.

Além disso, não foram identificados estudos que realizaram comparações diretas entre o tepotinibe e a imunoterapia associada ou não à quimioterapia, e que atendessem aos demais componentes do PICOS deste relatório.

As características do estudo incluído pelos PARECERISTAS foram extraídas de duas publicações. As características estão apresentadas no **Quadro 14**.

Quadro 13. Características do estudo incluído apresentadas pelo PROPONENTE

Tabela 5. Características dos estudos incluídos.

Autor, ano	Título	Tipo de estudo	População	Intervenção	Comparador	Tempo médio de acompanhamento
Pecci et al, 2025 ⁵⁰	<i>First-Line MET Tyrosine Kinase Inhibitors versus Immunotherapy ± Chemotherapy for Patients with MET Exon 14 Skipping Mutant Metastatic NSCLC</i>	Estudo de mundo real multicêntrico, retrospectivo, observacional / estudo independente / manuscrito completo	Pacientes ≥18 anos; N=158 CPNPC avançado Mutação <i>skipping</i> no METex14, detectada por NGS (<i>Next Generation Sequencing</i>) ou RT-PCR utilizando biópsia tecidual (T+) ou biópsia líquida (L+) Tratamento de primeira linha com inibidor de MET (N=80) ou Imunoterapia ± Quimioterapia (N=78)	Tepotinibe ou capmatinibe	Químio-imunoterapia	Data de corte: 2024 Acompanhamento mediano de 37,9 meses
Wei et al, 2025 ⁸⁶	<i>Real-world safety of Tepotinib: Insights from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System</i>	Estudo de mundo real / estudo independente / manuscrito completo	Pacientes em uso de “tepotinibe” ou “Tepmetko” que relataram ocorrência de EA	Tepotinibe	NA	Data de corte: Q4/2024
Gasking et al, 2025 ⁸⁴	<i>Long-Term Outcomes With Tepotinib for Clinically Relevant Subgroups of Patients With MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC in the VISION Study: A ≥3-Year Follow-Up</i>	Ensaio clínico não randomizado, aberto, multicêntrico, de fase II / VISION acompanhamento de longo prazo / resumo de congresso	Pacientes ≥ 18 anos; N=313 Mediana de idade (N=313): 72 anos Histórico de tabagismo em 47,6% Metástases cerebrais na linha de base em 18,2% CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias) Mutação <i>skipping</i> no METex14, detectada por biópsia tecidual (T+) ou líquida (L+) 1L (N=164), 2L ou 3L (N=149) Coortes A e C	Tepotinibe 500 mg 1x ao dia Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável	Sem braço comparador	Data de corte: 20/05/2024 Acompanhamento ≥ 3 anos
Mazieres et al, 2025 ⁸⁵	<i>Tepotinib in patients (pts) with METexon 14 (METex14) skipping non-small cell lung cancer (NSCLC) from the VISION study: ≥3-year follow-up outcomes</i>	Ensaio clínico não randomizado, aberto, multicêntrico, de fase II / VISION acompanhamento de longo prazo / resumo de congresso	Pacientes ≥ 18 anos; N=313 Mediana de idade (N=313): 72 anos CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias) Mutação <i>skipping</i> no METex14	Tepotinibe 500 mg 1x ao dia Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável	Sem braço comparador	Data de corte: 20/05/2024 Acompanhamento ≥ 3 anos

			1L (N=164), 2L ou 3L (N=149) Coortes A e C			
Gasking et al, 2025⁸³	<i>Treatment Sequencing of Tepotinib in Patients With MET Exon 14 (METex14) Skipping Non-Small Lung Cancer (NSCLC): Outcomes From ≥3 Years Follow-Up of the VISION Study</i>	Ensaio clínico não randomizado, aberto, multicêntrico, de fase II / VISION acompanhamento de longo prazo / resumo de congresso	Pacientes ≥ 18 anos; N=313 Mediana de idade (N=313): 72 anos CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias) Mutação <i>skipping</i> no METex14 1L (N=164), 2L ou 3L (N=149) Coortes A e C	Tepotinibe 500 mg 1x ao dia Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável	Sem braço comparador	Data de corte: 20/05/2024 Acompanhamento ≥ 3 anos
Gasking et al, 2025⁸²	<i>Safety and Patient-Reported Outcomes With Tepotinib in Patients With METex14 Skipping NSCLC: ≥3-Year Follow-Up of VISION</i>	Ensaio clínico não randomizado, aberto, multicêntrico, de fase II / VISION acompanhamento de longo prazo / resumo de congresso	Pacientes ≥ 18 anos; N=313 Mediana de idade: 72 anos CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias) Mutação <i>skipping</i> no METex14	Tepotinibe 500 mg 1x ao dia Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável	Sem braço comparador	Data de corte: 20/05/2024 Acompanhamento ≥ 3 anos
Mazieres et al, 2023⁴⁹	<i>MET Exon 14 Skipping in NSCLC: A Systematic Literature Review of Epidemiology, Clinical Characteristics, and Outcomes</i>	Revisão sistemática da literatura / manuscrito completo	39 estudos reportando desfechos clínicos (N=3.989 pacientes) Mediana de idade: 72 anos	Tepotinibe (VISION)	Regimes de imunoterapia	Data da busca: 13/06/2022
Mazieres et al, 2023⁷⁹	<i>Tepotinib Treatment in Patients With MET Exon 14-Skipping Non-Small Cell Lung Cancer</i>	Ensaio clínico não randomizado, aberto, multicêntrico, de fase II / VISION acompanhamento de longo prazo	Pacientes ≥ 18 anos; N=313 Média de idade 1L: 74 anos CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias) Mutação <i>skipping</i> no METex14 1L (N=164), 2L ou 3L. Coortes A e C	Tepotinibe 500 mg 1x ao dia Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável	Sem braço comparador	Data de corte: 20/11/22 Coorte A: 35 meses de seguimento. Coorte C: 18 meses de seguimento
Yang et al 2023⁸¹	<i>Health Utility Analysis of Tepotinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping</i>	Ensaio clínico não randomizado, aberto, multicêntrico, de fase II / VISION	Pacientes ≥ 18 anos; N= 273 Média de idade: 72 anos Coortes A e C	Tepotinibe 500 mg 1x ao dia Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável	Sem braço comparador	Data de corte: 01/02/21 Média de duração do tratamento: 6,3 meses
Christopoulos et al, 2023⁴³	<i>1381P TOGETHER: Pooled real-world datasets of METex14 skipping NSCLC and adjusted</i>	<i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>	TOGETHER 1L: N=26 Média de idade: 66,8 anos	Tepotinibe (VISION)	Imunoterapia + Quimioterapia (TOGETHER)	Data de corte: 01/2023

	<i>comparison of upfront (chemo-)immunotherapy with tepotinib from VISION</i>	(MAIC) / resumo de congresso	VISION 1L: N=111			
Le et al, 2022⁸⁵	<i>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</i>	Ensaio clínico não randomizado, aberto, multicêntrico, de fase II / VISION	Pacientes ≥ 18 anos; N=152 Média de idade: 73,1 anos CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias) Mutação <i>skipping</i> no METex14 1L (N=69), 2L ou 3L Coorte A (análise primária)	Tepotinibe 500 mg 1x ao dia Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável	Sem braço comparador	Data de corte: 01/07/20 Coorte A: 16,4 meses de seguimento
Veillon et al, 2022⁸⁰	<i>Safety of Tepotinib in Patients With MET Exon 14 Skipping NSCLC and Recommendations for Management</i>	Ensaio clínico não randomizado, aberto, multicêntrico, de fase II / VISION	Pacientes ≥ 18 anos; N=255 Média de idade: 72 anos CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias) Mutação <i>skipping</i> no METex14 1L (N=125), 2L ou 3L. Coortes A e C	Tepotinibe 500 mg 1x ao dia Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável	Sem braço comparador	Data de corte: 01/07/20 Média de duração do tratamento: 5,1 meses
Vioix et al 2022⁹¹	<i>Tepotinib compared with chemioimmunotherapy in first-line non-small cell lung cancer (NSCLC): matching adjusted indirect comparison (MAIC) of VISION in MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC and KEYNOTE-189 in wild-type NSCLC</i>	<i>Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC)</i> / resumo de congresso	VISION Média de idade: VISION: 73,8 anos KEYNOTE-189: 65 anos	Tepotinibe (VISION)	Pembrolizumabe + Quimioterapia dupla de platina (KEYNOTE-189)	Data de corte: 02/2021
Paik et al, 2020¹⁸	<i>Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations</i>	Ensaio clínico não randomizado, aberto, multicêntrico, de fase II / VISION – Estudo Pivotal	Pacientes ≥ 18 anos Média de idade: 74 anos CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias) Mutação <i>skipping</i> no METex14 População análise eficácia N=99 População análise segurança N=152	Tepotinibe 500 mg 1x ao dia Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável	Sem braço comparador	Data de corte: 01/01/20 Eficácia: 17,4 meses de seguimento Segurança: 11,8 meses de seguimento

Legenda: 1L: primeira linha; 2L: segunda linha; 3L: terceira linha; CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células; NR: não relatado.

[Tabela transferida do documento submetido pelo PROPONENTE –20262000356_PTC - Revisão Sistemática, páginas 29-31].

Quadro 14. Características do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS

Estudo (Nº registro)	VISION ⁹ (NCT02864992)
Publicação principal (Autor, ano)	Paik, 2020 ^{9ss} , Mazieres, 2023 ⁹ⁱⁱ e Mazieres, 2025 ^{9ij}
País, cenário	130 centros em 11 países
Desenho	Ensaio clínico não randomizado de braço único (fase II)
População (n)	n= 313 (todos os participantes coorte A e C) n= 164 (1ª linha coorte A e C) Coorte A, n= 152, >35 meses de acompanhamento Coorte C, n= 161, >18 meses de acompanhamento Média de meses de acompanhamento (ambas coortes): 32,6 (0,3-71,9) meses Adultos com CPNPC avançado ou metastático com METex14 com ou sem tratamento prévio.
Intervenção	Tepotinibe 500mg/1x ao dia, via oral Ciclos de 21 dias até progressão da doença, morte, descontinuação por evento adverso ou por retirada do consenso.

Coorte A e C

n= 313

Idade mediana (Q1 - Q3): 72 (41–94) anos

Sexo: feminino - 159 (50,8%) e masculino - 154 (49,2%)

Características clínicas

- Status de desempenho ECOG
 - 0: 81 (25,9%);
 - 1: 231 (73,8%);
 - 2: 0.
- Histologia
 - Adenocarcinoma: 252 (80,5%)
- Tratamento prévio
 - Sem tratamento prévio: 164 (52,3%);
 - Com tratamento prévio: 149 (47,6%).
- Histórico de tabagismo: 149 (47,6%).
- Metástase cerebral: 57 (18,2%).

Coorte A e C sem tratamento prévio

n= 164

Idade mediana (Q1 - Q3): 74 (47–94) anos

Sexo: feminino - 81 (49,4%) e masculino - 83 (50,6%)

	Características clínicas • Status de desempenho ECOG ○ 0: 45 (27,4%); ○ 1: 118 (72%); ○ 2: 0. • Histologia ○ Adenocarcinoma: 131 (79,9%). • Histórico de tabagismo: 88 (53,7%). • Metástase cerebral: 28 (17,0%).
Comparador	Estudo de braço único
Desfechos e time point de avaliação	<i>Desfecho primário:</i> Taxa de resposta objetiva, avaliada por comitê independente (de acordo com os critérios RECIST, versão 1.1). <i>Desfechos secundários:</i> Taxa de resposta objetiva, avaliada pelo investigador Duração da resposta Sobrevida livre de progressão Sobrevida global Eventos adversos com gravidade aferida conforme o <i>National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03</i>. Qualidade de Vida avaliada pelo <i>Questionnaire Lung Cancer Modules 13 and 30 (EORTC QLQ-LC13 and EORTC QLQ-C30)</i> e pelo questionário <i>EuroQol Group 5-Dimension 5-Level questionnaire (EQ-5D-5L)</i>. <i>Timepoint: 18 e 35 meses</i>

Principais critérios de inclusão e exclusão	<i>Inclusão:</i> (1) Consentimento informado por escrito, assinado pelo participante ou representante legal, antes de qualquer procedimento de triagem específico do estudo; (2) Homem ou mulher, com idade maior ou igual a (≥) 18 anos (ou que tenha atingido a maioridade de acordo com as leis e regulamentos locais); (3) Doença mensurável confirmada por um comitê de revisão independente de acordo com RECIST versão 1.1; (4) Status de desempenho do <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG PS) de 0 ou 1; (5) Participantes do sexo feminino foram elegíveis para participar se não estivessem grávidas, não estivessem amamentando e pelo menos uma das seguintes condições se aplicasse: (a) Não ter potencial para engravidar; OU (b) Ter potencial para engravidar e concordar em usar um método contraceptivo altamente eficaz; (6) Participantes do sexo masculino devem concordar em usar e fazer com que suas parceiras com potencial para engravidar usem um método contraceptivo altamente eficaz; (7) CPNPC avançado (localmente avançado ou metastático) confirmado histológica ou citologicamente (todos os tipos, incluindo escamoso e sarcomatoide); (8) Participante sem tratamento prévio, em primeira linha ou participante pré-tratado com não mais que duas linhas de terapia prévia; (9) Participantes com alterações MET, nomeadamente alterações de salto do éxon 14 (METex14) em plasma e/ou tecido, conforme determinado pelo laboratório central ou por um ensaio com status regulatório apropriado. <i>Exclusão:</i> (1) Participantes com mutações ativadoras caracterizadas do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) que predizem sensibilidade à terapia anti-EGFR; (2) Participantes com rearranjos caracterizados da quinase do linfoma anaplásico (ALK) que predizem sensibilidade à terapia anti-ALK; (3) Participantes com metástases cerebrais sintomáticas que estão neurologicamente instáveis;
---	--

	(4) Qualquer toxicidade não resolvida de grau dois ou superior, de acordo com os Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos (NCI-CTCAE) do Instituto Nacional do Câncer, decorrente de terapia anticancerígena anterior; (5) Necessidade de transfusão nos 14 dias anteriores à primeira dose do tratamento do estudo; (6) Quimioterapia prévia, terapia biológica, radioterapia, terapia hormonal para fins anticancerígenos, terapia alvo ou outra terapia anticancerígena investigacional (excluindo radioterapia paliativa em locais focais) nos 21 dias anteriores à primeira dose do tratamento do estudo; (7) Participantes que tenham metástase cerebral como única lesão mensurável; (8) Função hematológica, hepática, renal e cardíaca inadequadas; (9) Tratamento prévio com outros agentes que visam a via do fator de crescimento de hepatócitos c (HGF/c)-Met; (10) Hipertensão não controlada por terapias padrão (não estabilizada em < 150/90 mmHg); (11) Histórico passado ou atual de neoplasia diferente do câncer de pulmão não-pequenas células, exceto para carcinoma de pele não melanoma tratado curativamente, carcinoma in situ do colo do útero ou outro câncer tratado curativamente e sem evidência de doença por pelo menos cinco anos; (12) Histórico médico de dificuldade de deglutição, má absorção ou outra doença gastrointestinal crônica, ou condições que possam prejudicar a adesão e/ou absorção do produto em teste; (13) Cirurgia de grande porte nos 28 dias anteriores ao dia um do tratamento do estudo; (14) Infecção conhecida pelo vírus da imunodeficiência humana ou infecção ativa pelo vírus da hepatite B ou hepatite C; (15) Abuso de substâncias, infecção ativa ou outra condição médica ou psiquiátrica aguda ou crônica ou anormalidades laboratoriais que possam aumentar o risco associado à participação no estudo, a critério dos investigadores; (16) Hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos ingredientes do tratamento do estudo; (17) Incapacidade legal ou capacidade legal limitada; (18) Qualquer outra razão que, na opinião do Investigador Principal, impeça o participante de participar do estudo; (19) Participação em outro ensaio clínico nos últimos 30 dias.
Financiamento	Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha

Legenda: ALK: *quinase de linfoma anaplásico*; CPNPC: *câncer de pulmão não pequenas células*; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status scale*; EGFR: *receptor do fator de crescimento epidérmico*; METex14: *mutação no éxon 14 do gene MET*; RESCIST 1.1: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; NCI-CTCAE: *Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer*; EORTC QLQ-LC13 and EORTC QLQ-C30: *Questionnaire Lung Cancer Modules 13 and 30*; EQ-5D-5L: *questionário EuroQol Group 5-Dimension 5-Level questionnaire*.

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

- O PROPONENTE incluiu 14 referências de seis estudos, sendo nove publicações do VISION^{9n,o,r,ff,ii,jj,ss,nnn,ttt}, dois resumos com comparações indiretas (MAIC)^{10,11}, uma revisão sistemática¹² e dois estudos independentes de mundo real^{13,14}. As características dos estudos incluídos pelo PROPONENTE foram apresentadas de forma narrativa, por meio de tabelas e figuras no documento 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, páginas 27 a 46.
- Os PARECERISTAS incluíram um ensaio clínico não randomizado, de braço único, o VISION^{9a-xxx}, descrito em 76 publicações, que avaliou a eficácia e a segurança do tepotinibe em pacientes com CPNPC avançado, portadores da mutação METex14:
 - O estudo VISION⁹ é um ensaio clínico, fase II, multicêntrico, não randomizado, aberto, de braço único, que tem como objetivo avaliar a eficácia e a segurança do tepotinibe em indivíduos com câncer de pulmão não pequenas células, avançado, portadores da mutação METex14 (Coorte A+C) ou mutação METamp (Coorte B), em primeira, segunda ou terceira linha de tratamento.
 - Foram incluídos 313 pacientes nas coorte A+C. Destes, 164 pacientes estavam em primeira linha de tratamento. Portanto, um total de 52,3% (164/313) da população do estudo se enquadra no PICO deste relatório.

7.5.2 Resultados dos estudos incluídos

O PROPONENTE descreveu os resultados do ensaio clínico^{9n,o,r,ff,ii,jj,ss,nnn,ttt}, MAIC^{10,11}, revisão sistemática¹² e estudos de mundo real incluídos^{13,14} na Tabela 6 e nas páginas 31-46 do documento 20262000356_PTC - Revisão Sistemática. O quadro apresentado foi reproduzido no **Quadro 15** deste relatório.

Quadro 15. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do PROPONENTE.

Tabela 6. Síntese dos resultados dos estudos identificados na base de evidências

Autor e ano de publicação	N pacientes	Desfechos analisados	Achados
Pecci et al, 2025 ⁵⁰ **	90	TRO de vida real, %	Tepotinibe ou capmatinibe: 57,7% Quimio-imunoterapia: 38,9%
		SLP de vida real, mediana (95% IC) meses	Sem diferença estatística entre as opções terapêuticas. Tepotinibe ou capmatinibe: 9,07 meses (6,15–22,5) Quimio-imunoterapia: 6,44 meses (4,96–12,0) (Hazard ratio = 1,45; 95% IC, 0,88–2,40; P = 0,1)
		SG de vida real, mediana (95% IC) meses	Sem diferença estatística entre as opções terapêuticas. Tepotinibe ou capmatinibe: 21,8 meses (16,7–não alcançado) Quimio-imunoterapia: 16,3 meses (14,8–41,1) (Hazard Ratio = 1,20; 95% IC, 0,69–2,12; P = 0,5)
	158	Duração de resposta de vida real, mediana (95% IC) meses	Sem diferença estatística entre as opções terapêuticas. Inibidores de MET: 14 meses (95% IC, 9,2–28,8) Imunoterapia ± Quimioterapia: 19,5 meses (95% IC, 12,0–não alcançado)
Wei et al, 2025 ⁵⁶ **	521 (número de eventos)	Morte, %	27,3%
		EA graves, %	21,7%
		Hospitalização, %	16,5%
		EAs ameaçadores à vida, %	0,8%
		Incapacidade, %	0,6%
		Desfecho ausente, %	33,2%
Gasking et al, 2025 ⁵⁴ *	208 (pacientes T+)	TRO, %	54,8%
		Duração da resposta, mediana, meses	17,4 meses
	178 (pacientes L+)	TRO, %	51,7%
		Duração da resposta, mediana, meses	15,2 meses
	184 (<75 anos)	TRO, %	55,4%

		Duração da resposta, mediana, meses	19,4 meses
	129 (≥75 anos)	TRO, %	46,5%
		Duração da resposta, mediana, meses	15,7 meses
	149 (histórico de tabagismo)	TRO, %	56,4%
		Duração da resposta, mediana, meses	18 meses
	154 (sem histórico de tabagismo)	TRO, %	47,4%
		Duração da resposta, mediana, meses	20,8 meses
	57 (metástase cerebral na linha de base)	TRO, %	56,1%
		Duração da resposta, mediana, meses	9 meses
	256 (sem metástase cerebral na linha de base)	TRO, %	50,8%
		Duração da resposta, mediana, meses	19,4 meses
Mazieres et al, 2025⁸⁵ *	164 (tepotinibe coortes A+C, 1L)	TRO, % (95% IC)	57,9% (50,0-65,6)
		Duração da resposta, mediana (95% IC) meses	31,7 meses (13,8-46,4)
		SLP, mediana (95% IC) meses	12,6 meses (9,7-17,7)
		SG, mediana (95% IC), meses	21,1 meses (14,2-24,5)
Gasking et al, 2025⁸² *	164 (tepotinibe coortes A+C, 1L)	TRO, %	57,9%
		Duração da resposta, mediana, meses	31,7 meses
		SLP, mediana, meses	12,6 meses
	149 (tepotinibe coortes A+C, 2L+)	TRO, %	45,0%
		Duração da resposta, mediana, meses	12,6 meses
		SLP, mediana, meses	11 meses
Gasking et al, 2025⁸² *	313 (coortes A+C)	Qualidade de vida relacionada à saúde	Valores positivos indicam melhora: EORTC QLQ-C30 GHS: -7,1 (26,66) (n=174) EQ-5D-5L VAS: -10 (23,7) (n=172) Valores negativos indicam melhora:

			EORTC QLQ-LC13 tosse: -6,1 (28,16) (n=175) EORTC QLQ-LC13 dispneia: 7,1 (21,05) (n=175) EORTC QLQ-LC13 dor torácica: -2,3 (28,13) (n=174)
		EAs	Qualquer grau: 99% (Grau ≥ 3: 68,4%) Qualquer grau relacionado à medicação: 91,7% (Grau ≥ 3: 36,1%) Grave relacionado à medicação: 16,0% Edema periférico: 67,7% (Grau ≥ 3: 11,8%)
Mazieres et al, 2023 ⁴⁹ *	3.989 (39 estudos)	Maior TRO relatada em 1L, %	Tepotinibe: 60% Regimes de imunoterapia: 33,3%
		Maior SLP mediana relatada em 1L, meses	Tepotinibe: 15,9 meses Regimes de imunoterapia: 4,1 meses
		Maior SG mediana relatada em 1L, meses	Tepotinibe: 21,1 meses Regimes de imunoterapia: 48,3 meses
		Maior duração de resposta mediana relatada em 1L, meses	Tepotinibe: 46,4 meses Regimes de imunoterapia: não reportado
Mazieres et al, 2023 ⁷⁹ *	164 (coortes A+C, 1L)	TRO, % (95% IC)	57,3% (49,4 – 65,0)
		Duração da resposta, mediana (95% IC) meses	46,4 meses (13,8 – NE)
		SG, mediana (95% IC) meses	21,3 meses (14,2-25,9)
		SLP, mediana (95% IC) meses	12,6 meses (9,7-17,7)
	313 (coortes A+C, independente da linha de tratamento)	Qualquer EA relacionado à medicação, n (%)	287 (91,7)
		EAs sérios relacionado à medicação, n (%)	49 (15,7)
Yang et al 2023 ⁸¹ *	1545 respostas	EAs grau ≥ 3 relacionado à medicação, n (%)	109 (34,8)
		EAs grau ≥ 4 relacionado à medicação, n (%)	12 (3,8)
		Utilidade US EQ-SD-RL	Linha de base Global 0,687 (0,287) (n=242) Sem tratamento prévio 0,689 (0,278) (n=117) Pré-Progressão Global 0,754 (0,250) (n=268) Sem tratamento prévio 0,756 (0,255) (n=133) Pós-Progressão

			Global 0,704 (0,288) (n=185) Sem tratamento prévio 0,673(0,316) (n=88)
		Utilidade US EORTC QLQ-C10D	Linha de base Global 0,705 (0,215) (n=242) Sem tratamento prévio 0,707 (0,216) (n=117) Pré-Progressão Global 0,753 (0,195) (n=268) Sem tratamento prévio 0,756 (0,199) (n=133) Pós-Progressão Global 0,708 (0,209) (n=185) Sem tratamento prévio 0,685 (0,218) (n=88)
		SLP	Curvas de KM sobrepostas, sugerindo não haver diferenças.
		SG	Curvas de KM sobrepostas, sugerindo não haver diferenças.
Christopoulos et al, 2023 ⁴¹ Ψ	137	SLP	Tepotinibe: 15,9 meses (11,3-N.E.) Químio + Imuno: 6,9 meses (5,7-29,4) HR 0,52 (95% IC; 0,29;0,93; p=0,03)
		SG	Tepotinibe: 29,7 meses (19,1-N.E.) Químio + Imuno: 22,1 meses (12,6-N.E.) HR 0,77 (p=0,38)
Le et al, 2022 ⁶⁵ *	152	Melhor resposta objetiva, % (95% IC)	Sem tratamento prévio: 44,6%
		TRO, % (95% IC)	Sem tratamento prévio: 44,9% (32,9-57,4) Pacientes com metástase cerebral (n=23): 47,8% (26,8-69,4)
		Taxa de controle da doença, % (95% IC)	Sem tratamento prévio: 68,1% (55,8-78,8)
		Duração da resposta, mediana (95% IC) meses	Sem tratamento prévio: 10,8 meses (6,9-N.E.) Pacientes com metástase cerebral (n=23): 9,5 meses (5,5-N.E.)
		SLP, mediana (95% IC) meses	Sem tratamento prévio: 8,5 meses (6,8-11,3) Pacientes com metástase cerebral (n=23): 9,5 meses (5,7-11,2)
		SG, mediana (95% IC) meses	17,6 meses (15,0-21,0)
Vioix et al 2022 ²¹ #	NR	mSLP	Favorece tepotinibe 14,6 meses (IC 95% 10,1) HR 0,67 (95% IC; 0,43;1,07; p=0,091)

		mSG	Químio + Imuno: 22,3 meses Tepotinibe: 23,6 meses
--	--	-----	--

Veillon et al, 2022 ⁸⁰ *	255	Edema	Qualquer grau: 69,8%; Grau 3: 9,4% Primeira aparição: 7,9 semanas Levou a redução da dose em: 18,8% Levou a interrupção do tratamento em: 23,1% Levou a descontinuação permanente em: 4,3%
		Hipoalbuminemia	Qualquer grau: 23,9%; Grau 3: 5,5% Primeira aparição: 9,4 semanas Levou a redução da dose em: 0,8% Levou a interrupção do tratamento em: 1,2% Levou a descontinuação permanente em: 0%
		Efusão pleural	Qualquer grau: 13,3%; Grau 3: 4,7% Primeira aparição: 16,6 semanas Levou a redução da dose em: 2,7% Levou a interrupção do tratamento em: 4,3% Levou a descontinuação permanente em: 2%
		Aumento na creatina	Qualquer grau: 25,9%; Grau 3: 0,4% Primeira aparição: 3,1 semanas Levou a redução da dose em: 2,7% Levou a interrupção do tratamento em: 6,3% Levou a descontinuação permanente em: 0,8%
		EAs gastrointestinais	Náusea qualquer grau: 26,7%; Náusea grau 3: 0,8% Primeira aparição: 5,1 semanas (vômito) Levou a redução da dose em: 0% Levou a interrupção do tratamento em: 0,4% Levou a descontinuação permanente em: 0%
		Aumento na ALA e ASA	Qualquer grau: 12,2%; Grau 3: 2,4% Primeira aparição: 6,1 semanas Levou a redução da dose em: 0,8% Levou a interrupção do tratamento em: 3,5% Levou a descontinuação permanente em: 0%
		Todos EAs	Qualquer grau: 96,5%; Grau 3 ou maior: 52,9% Levou a redução da dose em: 29,8% Levou a interrupção do tratamento em: 43,9%

Paik et al, 2020 ¹⁸ *	99 (coorte de eficácia)		Levou a descontinuação permanente em: 20,4%
		EAs fatais relacionados ao tratamento	1,2 % (3 pacientes)
		TRO por revisão independente	11: 44,2%
		TRO avaliada pelo investigador	11: 53,5%
		Duração da resposta, mediana (95% IC)	BC: 11,1 meses (7,2-N.E.)
		SG, mediana (95% IC)	17,1 meses (12,0-26,8)
		SLP, mediana (95% IC)	BC: 8,5 meses (6,7-11)
		Qualidade de vida	Taxa completa em mais de 88% da população
	152 (coorte de segurança)	EAs	Qualquer grau: 98% Relacionado à medicação: 89% Grave relacionado à medicação: 15% Fatal relacionado à medicação: 1 paciente

Legenda: ALA: alanina aminotransferase; ASA: aspartate aminotransferase; BC: biópsia combinada; BL: biópsia líquida; BT: biópsia tecidual; EAs: Eventos Adversos; EORTC QLQ-LC13 e -LC30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life*; EQ-5D-5L: *EuroQoL Group 5-Dimension 5-Level questionnaire*; GHS: *Global Health Status*; mSLP: sobrevida mediana livre de progressão da doença; NA: não aplicável; NE: não estimado; SD: *standard deviation* – desvio padrão; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; TRO: taxa de resposta objetiva.

* Publicações referentes ao estudo VISION. # Publicação referente à comparação indireta MAIC entre VISION e KEYNOTE-189. Ψ Publicação referente à comparação indireta MAIC entre VISION e TOGETHER. " Publicações de mundo real. > Revisão sistemática.

Os PARECERISTAS extraíram os resultados do estudo VISION^{9a-xxx} para os desfechos de eficácia e segurança e os resultados estão apresentados nos **Quadros 16 e 17** por desfecho.

Quadro 16. Resultados do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia

ESTUDO (Autor, ano)	SOBREVIDA GLOBAL	SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO	QUALIDADE DE VIDA	TAXA DE RESPOSTA COMPLETA
VISION (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ; Mazieres, 2025^{9ij}; Gasking, 2025^{9r})	<i>Coortes A+C (1ª linha)</i> <i>n=164</i> Eventos: 119/164 (72,6%) A sobrevida global mediana foi 21,1 meses (IC 95% 14,2 a 24,5 meses). IC 95% compatível com uma mediana de sobrevida global de 14,2 a 24,5 meses. (data de corte: 20 de maio de 2024) (Mazieres, 2025^{9ij})	<i>Coortes A+C (1ª linha)</i> <i>n=164</i> Eventos: 88/164 (53,7%) A sobrevida livre de progressão mediana foi 12,6 meses (IC 95% 9,7 a 17,7 meses). IC 95% compatível com uma mediana de sobrevida livre de progressão 9,7 a 17,7 meses. A mediana de tempo de tratamento foi de 7,5 meses. (data de corte: 20 de maio de 2024). (Mazieres, 2025^{9ij})	<i>Coortes A+C (1ª linha e 2ª linha)</i> <i>n= 313</i> EORTC QLQ-C30 GHS (0 a 100, quanto maior, melhor a qualidade de vida) A mudança média em relação ao valor basal para o EORTC QLQ-C30 GHS foi de -7,1 (DP±26,66) (n = 174)* (piora da qualidade de vida global). Diferença mínima clinicamente significativa: melhora de 9 pontos e deterioração de 4 pontos (Maringwa et al, 2011)¹⁵. Os escores de sintomas do EORTC QLQ-LC13 (0 a 100, quanto maior, pior o sintoma): - Tosse -6,1 (DP±28,16) (n= 175) (redução do sintoma); - Dispneia 7,1 (DP±21,05) (n= 175) (aumento do sintoma);	<i>Coortes A+C (1ª linha)</i> <i>n=164</i> Resposta objetiva parcial** A taxa de resposta objetiva parcial foi 57,9% (IC 95% 50,0 a 65,6%). IC 95% compatível com uma taxa de resposta objetiva parcial de 50% a 65,6%. A mediana de tempo de duração da resposta foi de 31,7 meses (IC 95% 13,8 a 46,4 meses) (data de corte: 20 de maio de 2024) (Mazieres, 2025^{9ij}) Resposta completa** Eventos: 1/164 (0,6%) Um paciente sem tratamento prévio apresentou resposta completa.

			• Dor torácica -2,3 (DP±28,13) (n= 175) (redução do sintoma). Mudança significativa entre linha e base e resultado final do paciente de ±33,3 para tosse e dor torácica, ±16,7 para dispnéia (Dirnberger et al, 2026)¹⁶. EQ-5D-5L VAS (0 a 100, quanto maior, melhor a qualidade de vida) Para o EQ-5D-5L foi de -10 (DP±23,7)* (n = 172) (piora da autoavaliação de saúde). Diferença mínima clinicamente significativa: 5 pontos tanto para melhora quanto para deterioração (Bourke et al, 2024)¹⁷. (data de corte: 20 de maio de 2024) (Gasking, 2025^{9r})	(Data de corte: 20 de fevereiro de 2022) (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, legenda da tabela, p.3)
--	--	--	---	--

Legenda: EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*; GHS: *Global Health Score*; EQ-5D-5L, *EuroQol Group 5-Dimension 5-Level questionnaire*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; DP: desvio padrão; RECIST v1.1, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*.

*Diferença clinicamente significativa

****Resposta objetiva parcial ou completa:** De acordo com o RECIST v1.1, a resposta completa consiste no desaparecimento de todas as lesões-alvo; a resposta parcial consiste na redução ≥30% na soma dos diâmetros das lesões-alvo.

Quadro 17. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança

Estudo (Autor, ano)	Quaisquer eventos adversos	Eventos adversos graves
VISION (Mazieres, 2023 ^{gii})	Quaisquer eventos adversos <i>Coortes A+C (1ª linha e 2ª linha)</i> <i>n= 313</i> A porcentagem de pacientes que apresentaram quaisquer eventos adversos com o tratamento foi de 99% (310/313). A porcentagem de pacientes que apresentaram eventos adversos relacionados ao tratamento foi de 91,7% (287/313). Eventos adversos que levaram à descontinuação permanente do tratamento foi de 24,9% (78/313). Os eventos adversos mais comuns foram: edema periférico (210 [67,1%]), hipoalbuminemia (74 [23,6%]), náusea (73 [23,3%]), e diarreia (70 [22,4%]). (Data de corte: 20 de fevereiro de 2022) (Mazieres, 2023^{gii}, suplemento e Tabela 7, p.11)	Eventos adversos graves <i>Coortes A+C (1ª linha e 2ª linha)</i> <i>n= 313</i> A porcentagem de pacientes que apresentaram eventos adversos graves, de grau maior ou igual a 3 com o tratamento foi de 64,9% (203/313). A porcentagem de pacientes que apresentaram eventos adversos graves, de grau maior ou igual a 3, relacionados ao tratamento foi de 34,8% (109/313). Eventos adversos graves que levaram à descontinuação permanente do tratamento foi de 14,7% (46/313). Os eventos adversos graves, de grau maior ou igual a 3, mais comuns foram: edema periférico (35 [11,2%]), hipoalbuminemia (11 [3,5%]), e aumento da alanina transaminase (7 [2,2%]).

Estudo (Autor, ano)	Quaisquer eventos adversos	Eventos adversos graves
		Eventos adversos que levaram ao óbito ocorreram em 41 (13,3%) pacientes. Os eventos relacionados ao tratamento que levaram ao óbito ocorreram em 3 (1%) pacientes. (Data de corte: 20 de fevereiro de 2022) (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, suplemento e Tabela 7, p.11)

Legenda: n, número de pacientes.

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

- O PROPONENTE apresentou dados das nove publicações do estudo VISION^{9n,o,r,ff,ii,jj,ss,nnn,ttt}, os resultados das duas MAIC^{10,11}, da revisão sistemática¹² e dos dois estudos de mundo real^{13,14} incluídos.
- O PROPONENTE relatou os resultados do VISION presentes nas publicações Paik et al, 2020^{9ss} (pivotal) e das atualizações Le et al, 2022^{9ttt}, Veillon et al, 2022⁹ⁿⁿⁿ, Mazieres et al, 2023⁹ⁱⁱ, Mazieres et al, 2025^{9jj}, Yang et al, 2023^{9ss}, Gasking et al, 2025^{9n,o,r}, apresentando os seus resultados de forma narrativa, com tabelas e figuras.
- O PROPONENTE comparou os resultados do estudo VISION⁹ com o de uma MAIC (Vioix et al, 2022)¹¹ e de um estudo de mundo real (Pecci et al, 2025)¹³, citando que os resultados entre esses estudos foram semelhantes. Os resultados para os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva nesses estudos foram:
 - VISION⁹ (primeira linha de tratamento, n=164): sobrevida global de 21,1 meses (IC 95%: 14,2 a 24,5); sobrevida livre de progressão de 12,6 meses (IC 95%: 9,7 a 17,7); e taxa de resposta objetiva de 57,9% (IC 95%: 50 a 65,6).
 - Vioix et al, 2022¹¹ (MAIC, n=38,7): sobrevida global de 23,6 meses; e sobrevida livre de progressão de 14,6 meses (IC 95%: 10,1 a não atingido).
 - Pecci et al, 2025¹³ (estudo de mundo real, primeira linha, n=53, tepotinibe ou capmatinibe): sobrevida global de 21,8 meses (IC 95%: 16,7 a não atingido); sobrevida livre de progressão de 9,07 meses (IC 95%: 6,15-22,5); e taxa de resposta objetiva de 57,7% (30/52).
- As **MAIC**^{10,11} incluídas pelo PROPONENTE são publicações em formato de resumo. Os principais resultados dos estudos foram:
 - O estudo de Christopoulos et al, 2023¹⁰ comparou indiretamente dados retrospectivos de sete bancos de dados (2004-2022) com os do VISION⁹, avaliando imunoquimioterapia ou imunoterapia isolada em primeira linha para CPNPC com mutação METex14. Foram comparados 111 pacientes do VISION (primeira linha, mutação METex14 confirmada em tecido) com 26 pacientes em imunoquimioterapia

e 48 em imunoterapia isolada. A sobrevida global com tepotinibe foi de 29,7 meses (IC95%: 19,1–NE) *versus* 22,1 meses (IC95%: 12,6–NE) para imunoquimioterapia e 18,9 meses para imunoterapia isolada. A sobrevida livre de progressão favoreceu numericamente o tepotinibe quando comparado à imunoquimioterapia (*Hazard Ratio* (HR) 0,52; IC 95% 0,29 a 0,93; $p=0,03$) e à imunoterapia isolada (HR 0,37; IC 95%: 0,24 a 0,58; $p<0,01$). Porém, o estudo apresenta fragilidades significativas: uso de dados retrospectivos de longo período (20 anos); impossibilidade de ajuste para fatores prognósticos não mensurados (como as metástases); ausência de padronização na mensuração dos desfechos. Os autores também reconhecem a falta de dados quanto às terapias subsequentes, o que pode ter influenciado a sobrevida global.

- o A MAIC de Vioix et al, 2022¹¹ comparou o estudo VISION com o KEYNOTE-189¹⁸, ensaio randomizado de fase III que avaliou pembrolizumabe+pemetrexede+platina em primeira linha para CPNPC metastático não escamoso, EGFR/ALK selvagem ($n=616$). Os resultados mostraram sobrevida global semelhante entre tepotinibe (23,6 meses) e imunoquimioterapia (22,3 meses), sem diferença estatística. A sobrevida livre de progressão favoreceu numericamente o tepotinibe (HR 0,67), mas o intervalo de confiança cruzou a nulidade (IC95%: 0,42–1,07; $p=0,091$). Algumas fragilidades foram identificadas nessa comparação indireta, como a redução drástica do tamanho amostral efetivo do braço tepotinibe (de 148 para 38,7 pacientes) devido a discrepâncias basais entre os estudos. Adicionalmente, há potencial viés de seleção pois a MAIC não pareou por *status* mutacional METex14.
- O PROPONENTE incluiu também a **revisão sistemática** de Mazieres et al, 2023¹², que avaliou características epidemiológicas e desfechos clínicos de pacientes com CPNPC e mutação METex14 tratados com terapias direcionadas e não direcionadas, totalizando 139 estudos analisados. Quanto à eficácia, as terapias direcionadas ao MET (tepotinibe, capmatinibe, entre outros) parecem produzir melhores desfechos (sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva) do que regimes não direcionados (imunoterapia associada ou não à quimioterapia, ou quimioterapia isolada). Em primeira linha, a taxa de resposta objetiva mediana variou de 50,7% a 68,8% com terapias-alvo, comparada a 33,3% com imunoterapia e 23,1–27,0% com quimioterapia. Contudo, esses dados provêm de

estudos não comparativos, uma vez que a revisão não incluiu nenhum ensaio clínico randomizado avaliando tais desfechos. Entre as limitações metodológicas da revisão, destacam-se: a restrição a publicações em língua inglesa, a exclusão dos resumos incluídos da análise de risco de viés e a ausência de avaliação da certeza da evidência por ferramenta validada.

- Quanto aos **estudos de mundo real**^{13,14} incluídos pelo PROPONENTE foram identificados os seguintes resultados:
 - O estudo de Pecci et al, 2025¹³ consistiu em uma análise retrospectiva que incluiu 158 pacientes com CPNPC metastático com mutação METex14. Desses, 78 receberam imunoterapia associada ou não à quimioterapia, enquanto 80 foram tratados com terapia-alvo direcionada ao MET (incluindo tepotinibe, capmatinibe e outros) como tratamento de primeira linha. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto aos desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão avaliados em contexto de mundo real. Nas análises de subgrupo, observou-se que o tratamento com terapia-alvo conferiu benefícios em sobrevida livre de progressão e sobrevida global em pacientes com expressão da proteína PD-L1 inferior a 50% ou com metástase cerebral, quando comparado ao tratamento padrão. Entre as fragilidades do estudo está o fato de a intervenção não apresentar dados isolados para o tepotinibe, uma vez que os resultados dos inibidores de MET foram analisados de forma agrupada (incluindo tepotinibe, capmatinibe, entre outros). Além disso, existem limitações inerentes ao desenho retrospectivo e não randomizado, com potencial viés de seleção e confusão, ausência de revisão centralizada independente para avaliação dos desfechos, e tamanho amostral limitado nas análises de subgrupo.
 - O estudo de Wei et al, 2025¹⁴ analisou dados retrospectivos da base *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System* (FAERS) com o objetivo de investigar os eventos adversos associados ao tepotinibe em pacientes com CPNPC e mutação METex14. Foram avaliados 521 relatos, totalizando 1.385 eventos adversos. A análise confirmou eventos já citados em outros estudos, como morte, edema periférico, diarreia e aumento da creatinina sanguínea, além de identificar novos eventos, incluindo surdez e distúrbio do paladar. As limitações do estudo decorrem da base FAERS, um sistema de notificação espontânea sujeito a subnotificação e

dados imprecisos. Além disso, há ausência do total de pacientes expostos, o que limita as análises. Também não houve ajuste para fatores de confusão relevantes, como comorbidades e tratamentos concomitantes.

- Os PARECERISTAS descreveram os resultados em tabelas para o estudo VISION⁹.
- Os PARECERISTAS consideraram os dados mais atualizados do VISION⁹ para os desfechos de eficácia (Mazieres et al, 2025^{9ij}; corte em maio de 2024), totalizando 164 pacientes em primeira linha (coortes A+C). A taxa de resposta completa em pacientes na primeira linha foi obtida de Mazieres et al, 2023⁹ⁱⁱ (coortes A+C; n = 164; data de corte em fevereiro de 2022). Para segurança, utilizou-se os dados de Mazieres et al, 2023⁹ⁱⁱ, com 313 pacientes (coortes A+C; data de corte em fevereiro de 2022), sem discriminação por linha de tratamento. Os dados de qualidade de vida vieram de Gasking et al, 2025^{9r}, com amostra de 172 a 175 pacientes que responderam aos questionários (coortes A+C), sem distinção quanto ao tratamento prévio.
- Pelos resultados do VISION⁹, com tempo de seguimento mediano de três anos (data de corte de 20 de maio de 2024), observou-se que o tratamento com tepotinibe, nos pacientes com CPNPC avançado e mutação METex14:
 - o População **com mutação** METex14 (coorte A+C), em **primeira linha** de tratamento (**n=164**)^{9ij}:
 - A mediana de **sobrevida global** foi de 21,1 meses, com um intervalo de confiança variando de 14,2 a 24,5 meses.
 - A mediana de **sobrevida livre de progressão** foi de 12,6 meses com um intervalo de confiança variando de 9,7 a 17,7 meses.
 - A **taxa de resposta objetiva parcial** foi 57,9% com um intervalo de confiança variando de 50% a 65,6%.
 - A **taxa de resposta completa** foi 0,6%, correspondendo a um paciente dos 164 com resposta completa⁹ⁱⁱ.
 - o População **com mutação** METex14 (coorte A+C), em **primeira ou segunda linha** de tratamento (**n=172 a 175**)^{9r}:
 - A **qualidade de vida** avaliada pelo questionário **EORTC QLQ-C30** mostrou uma mudança média no escore de estado de saúde global (GHS) em relação ao valor basal de -7,1 (Desvio Padrão (DP) ± 26,66; n=174). De acordo com

Maringwa et al, 2011¹⁵, a diferença mínima clinicamente importante para esse escore é de 9 pontos para melhora e 4 pontos para deterioração. A estimativa pontual de -7,1 sugere deterioração clinicamente significativa; contudo, a amplitude do desvio padrão indica imprecisão na estimativa.

- As mudanças em relação ao valor basal nos sintomas, avaliados pelo **EORTC QLQ-LC13** foram: tosse de -6,1 (DP $\pm$ 28,16; n=175) pontos; dispneia de 7,1 (DP $\pm$ 21,05; n=175) pontos, e dor torácica de -2,3 (DP $\pm$ 28,13; n=175). De acordo com Dirnberger et al, 2026¹⁶, as mudanças significativas dentro do paciente são de $\pm$ 33,3 para tosse e dor torácica e de $\pm$ 16,7 para dispneia. As estimativas pontuais para tosse (-6,1) e dor torácica (-2,3) e dispneia (7,1) não atingiram significância clínica.
- A mudança média em relação ao valor basal no **EQ-5D-5L VAS** foi de -10 (DP $\pm$ 23,7; n = 172), indicando piora da autoavaliação de saúde. Considerando a diferença mínima clinicamente importante de 5 pontos (Bourke et al, 2024¹⁷), a estimativa pontual de -10 sugere deterioração clinicamente significativa, embora o elevado desvio padrão indique imprecisão.

o População **com mutação** METex14 (coorte A+C), em **primeira ou segunda linha** de tratamento (**n=313**)⁹ⁱⁱ:

- 64,9% (203/313) dos pacientes apresentaram **eventos adversos graves**, de grau $\geq$ 3. Foram relatados três óbitos decorrentes de eventos adversos relacionados ao tratamento.
- 99% (310/313) dos pacientes apresentaram **quaisquer eventos adversos**.
- No estudo VISION⁹, os edemas periféricos consistiram nos eventos adversos mais frequentes, independentemente da gravidade.

- Destaca-se que, para os desfechos de qualidade de vida e de segurança, a população analisada no estudo VISION⁹ incluiu pacientes em primeira ou segunda linha de tratamento, em divergência ao PICO proposto neste relatório (população sem tratamento prévio).
- Diferenças identificadas entre os resultados de eficácia/segurança da UAT 133 e os do presente relatório:
 - o Os PARECERISTAS incluíram, no presente relatório, os dados atualizados do estudo VISION⁹ para os seguintes desfechos: frequência de eventos adversos graves de grau

igual ou maior a três (publicação Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ); qualidade de vida (publicação Gasking, 2025^{9r}); e taxa de resposta completa (publicação Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ).

- O PROPONENTE também relatou os dados atualizados do estudo VISION⁹ para o desfecho de eventos adversos graves, taxa de resposta objetiva e duração mediana da resposta. Além disso, relatou os resultados da revisão sistemática e dos estudos de mundo real incluídos.

7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 18. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Ferramenta	“O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado de acordo com a escala NewCastle Ottawa Quality Assessment Scale for Cohort Studies, que avalia estudos observacionais através de três principais domínios: seleção da coorte, comparabilidade da coorte baseada no seu desenho e nas análises, e avaliação dos desfechos. A ferramenta foi utilizada em formato adaptado para estudos de coorte com braço único.” “Devido ao fato de que não existem ferramentas específicas para a avaliação de Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAICs), para essas análises incluídas foram usados os critérios descritos por Jiang et al.” “Revisões sistemáticas, por sua vez, foram analisadas por meio da ferramenta ROBIS.” “Por fim, estudos de mundo real foram analisados por meio da ferramenta ROBINS-E.”	Inadequado	É importante ressaltar que não existem ferramentas desenvolvidas para avaliar o risco de viés de ensaios clínicos em braço único. Portanto, optou-se por uma abordagem qualitativa adaptada dos domínios das ferramentas da Cochrane (RoB versão 1.0 e 2.0), dada a ausência de randomização e de um grupo comparador, sendo considerado alto risco de viés para os domínios de seleção dos participantes.

	[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, página 26]		
Revisores envolvidos	Não relatado.	Inadequado	Dois revisores de forma independente
Resolução divergências	Não relatado.	Inadequado	Consenso ou terceiro revisor

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

- O PROPONENTE utilizou a ferramenta *NewCastle-Ottawa* para a avaliação da qualidade metodológica do ensaio clínico não randomizado (VISION)⁹. Para avaliar a qualidade das MAIC^{10,11}, por não existir na literatura uma ferramenta validada, o PROPONENTE adaptou os critérios da publicação de Jiang et al, 2023¹⁹. A revisão sistemática foi avaliada com a ferramenta ROBIS²⁰ e os estudos de mundo real com a ferramenta ROBINS-E²¹.
- O PROPONENTE não informou se a avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés foi conduzida por dois revisores de forma independente, tampouco descreveu como as eventuais divergências foram resolvidas.
- Os PARECERISTAS optaram por avaliar o risco de viés do ensaio clínico utilizando as ferramentas RoB 1.0 e, subsequentemente, a RoB 2.0. Ambas foram utilizadas de forma adaptada dada a ausência de randomização e de um grupo comparador, sendo considerado alto risco de viés para os domínios de seleção dos participantes. A escolha por aplicar as duas versões da ferramenta se justifica pela ausência do domínio “relato seletivo dos desfechos” na versão 2 (RoB 2.0). A RoB 2.0, quando aplicada isoladamente, avalia apenas o viés de relato seletivo dentro de um estudo (ou seja, se os pesquisadores relataram apenas os desfechos ou análises que favorecem o resultado esperado). Ela não avalia integralmente o viés de relato seletivo entre os estudos (ou seja, se estudos com resultados negativos ou nulos permaneceram não publicados). A versão 2.0 da ferramenta RoB foi desenvolvida para ser utilizada em conjunto com a ferramenta RoB-ME

(*Risk Of Bias due to Missing Evidence in a synthesis*), que aborda em separado alguns aspectos do viés de relato. Contudo, essa ferramenta ainda é pouco utilizada na prática e o uso da ferramenta RoB 2.0 sozinha pode resultar em uma avaliação incompleta.

- A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés foi realizada pelos PARECERISTAS em duplicata e de forma mascarada, seguindo a recomendação do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention*⁶ e as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos¹ e de revisões sistemáticas². Para a resolução dos conflitos, foi adotado o consenso ou um terceiro revisor foi adicionado.
- No presente relatório, foram utilizadas as mesmas ferramentas de avaliação do risco de viés adotadas na UAT 133. Adicionalmente, os PARECERISTAS aplicaram também a versão mais recente da ferramenta da *Cochrane* (RoB 2.0), além da versão 1.0.

O resultado da avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo PROPONENTE foi relatado nas Tabelas 8 a 11 do documento 20262000356_PTC - Revisão Sistemática – páginas 47-48, reproduzida abaixo e na **Figura 3**. Na análise do PROPONENTE, há baixo risco de viés em todos os desfechos e domínios do estudo VISION⁹.

Figura 3. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE

Tabela 8. Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais incluídos, através da escala de NewCastle-Ottawa.

Estudo	Publicações	Representatividade da coorte de expostos	Seleção da coorte de não expostos	Verificação da exposição	Ausência do desfecho no início do estudo	Comparabilidade das coortes pelo desenho ou análises	Avaliação dos desfechos	Tempo de acompanhamento suficiente para ocorrência do desfecho	Adequação do tempo de acompanhamento	Escore total
VISION	Paik et al, 2020									
	Le et al, 2022									
	Veillon et al, 2022									
	Mazieres et al, 2023									
	Yang et al, 2023	★	NA	★	★	NA	★	★	★	6
	Gasking et al, 2025									
	Gasking et al, 2025									
	Mazieres et al, 2025									
	Gasking et al, 2025									

Legenda: NA: critérios descritos originalmente na ferramenta, mas que foram omitidos na presente modificação pelo fato de avaliarem grupo comparador.

Tabela 9. Avaliação da qualidade das MAICs incluídas de acordo com os critérios descritos por Jiang et al.⁷⁶

Publicação	Estudos	Relato da justificativa para MAIC	Estudos incluídos comparáveis (população e desenho)	Confundidores identificados e incluídos na análise	Resultados semelhantes (definição e avaliação)	Características da linha de base antes de depois do ajuste	Relato de detalhes-chave de uma MAIC
Christopoulos et al, 2023	VISION	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não
	TOGETHER						
Vioix et al, 2023	VISION	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
	KEYNOTE-189						

Tabela 10. Risco de viés de acordo com os domínios da ferramenta ROBIS

Publicação	D1: Viés na identificação dos estudos	D2: Viés na seleção dos estudos	D3: Viés na extração de dados	D4: Viés na apresentação dos resultados	Total
Mazieres et al, 2023	Baixo	Baixo	Incerto	Alto	Alto

Tabela 11. Risco de viés de acordo com os domínios da ferramenta ROBINS-E

Publicação	D1: Viés de confusão	D2: Viés de exposição	D3: Viés de seleção de participantes	D4: Viés de desfecho	D5: Viés de dados ausentes	D6: Viés de medição	D7: Viés de relato	Total
Wei et al, 2025	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto
Pecci et al, 2025	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto

[Figura transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, páginas 47-48].

Os PARECERISTAS utilizaram a ferramenta de avaliação de risco de viés da *Cochrane* (RoB versão 1.0 e 2.0 de forma complementar). Os resultados estão apresentados no **Quadro 19** e na **Figura 4**. A avaliação com a versão 2 da ferramenta da *Cochrane* (RoB 2.0) está apresentada no **Apêndice I**.

Quadro 19. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS

Risco de viés da Cochrane (RoB) versão 1

Estudo / domínio	VISION (Paik, 2020 ^{9ss} , Mazieres, 2023 ⁹ⁱⁱ e Gasking, 2025 ^{9r})
Geração da sequência de alocação	ALTO RISCO Citação: “phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial” (Mazieres, 2023 ⁹ⁱⁱ , p. 2) Justificativa: estudo de braço único.
Sigilo de alocação	ALTO RISCO

		Citação: “<i>phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial</i>” (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: estudo de braço único.
<i>Mascaramento</i> <i>o</i> <i>(participantes e equipe)</i>	Sobrevida global	BAIXO RISCO Citação: “<i>phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial</i>” (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: apesar de estudo <i>open label</i>, o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
	Sobrevida livre de progressão	ALTO RISCO Citação: “<i>phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial</i>” (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: estudo <i>open label</i>. Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Idem acima
	Taxa de resposta	ALTO RISCO Idem acima
	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Idem acima
	Qualidade de vida	ALTO RISCO Idem acima
<i>Mascaramento</i> <i>o (avaliadores dos desfechos)</i>	Sobrevida global	BAIXO RISCO Justificativa: apesar de ser um estudo <i>open label</i>, o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento dos avaliadores do desfecho.
	Sobrevida livre de progressão	ALTO RISCO Justificativa: estudo <i>open label</i>. Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Justificativa: estudo <i>open label</i>. Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos avaliadores dos desfechos.
	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Idem acima

	Taxa de resposta	BAIXO RISCO Citação: “The primary end point was a confirmed objective response (defined as a complete or partial response) as determined according to RECIST, version 1.1, on the basis of an assessment by an independent review committee.” (Paik, 2020^{9ss}, p. 4) Justificativa: O desfecho foi avaliado por um comitê independente.
	Qualidade de vida	ALTO RISCO Justificativa: estudo <i>open label</i>. Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos avaliadores dos desfechos.
Dados incompletos dos desfechos	Sobrevida global	ALTO RISCO Citação: “Overall, 295 (94.2%) patients discontinued tepotinib. TRAEs led to dose reductions in 104 (33.2%) patients, treatment interruptions in 137 (43.8%) patients, permanent discontinuation in 49 (15.7%) patients, and death in 3 (1.0%) patients.” (Gasking, 2025^{9r}, resumo) Justificativa: Apesar de incluir todos os pacientes na análise (n=313) e acompanhá-los após descontinuação do tratamento, as perdas de seguimento foram significativas e a principal razão foram os eventos adversos que levaram a descontinuação permanente em 49 (15,7%) dos pacientes e com três óbitos (1%) relacionado ao tratamento.
	Sobrevida livre de progressão	ALTO RISCO Idem acima
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Idem acima
	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Idem acima
	Taxa de resposta	ALTO RISCO Idem acima
	Qualidade de vida	ALTO RISCO Idem acima
Relato seletivo dos desfechos		BAIXO RISCO Justificativa: O protocolo do estudo foi registrado (NCT02864992) de maneira prospectiva. Desfechos relevantes foram planejados antes do início do recrutamento.
Outros vieses		ALTO RISCO Citação: “The confirmatory cohort C analysis was also limited by positive results in cohort A being reported while enrollment was ongoing, which

devem ser interpretados com cautela. A revisão sistemática¹² foi classificada com alto risco de viés global, com fragilidades identificadas na extração de dados e na apresentação dos resultados. Da mesma forma, os estudos de mundo real^{13,14} também foram considerados de alto risco de viés total, com potenciais vieses de confusão, exposição, dados ausentes e relato seletivo.

- Não foi apresentado o resultado da avaliação do risco de viés dos estudos de forma detalhada por desfecho, tampouco as justificativas dos julgamentos acompanhadas da transcrição dos trechos dos estudos que fundamentam cada decisão, conforme recomendado pelas diretrizes metodológicas de elaboração de revisão sistemática e pareceres técnico científicos do Ministério da Saúde^{1,2}. Embora não seja exigido incluir as tabelas completas no corpo do texto, em razão de sua extensão, é considerada boa prática disponibilizá-las integralmente para consulta⁶.
- Utilizando as ferramentas da *Cochrane* (versões 1.0 e 2.0), os PARECERISTAS classificaram o estudo VISION⁹ como de alto risco de viés. Foram apontadas fragilidades relacionadas à ausência de grupo comparador, randomização e mascaramento. As perdas de seguimento foram significativas, tendo como principal causa os eventos adversos que levaram à descontinuação permanente do tratamento em 49 pacientes (15,7%), incluindo três óbitos (1%) relacionados ao tepotinibe. Adicionalmente, o estudo apresenta potencial viés de seleção prognóstica, uma vez que os resultados positivos da coorte A foram divulgados enquanto a coorte C ainda recrutava pacientes, o que pode ter favorecido a inclusão preferencial de indivíduos em melhor estado clínico na coorte confirmatória. Esse viés tende a superestimar a eficácia e subestimar a toxicidade do tepotinibe.
- Não foram identificadas diferenças relevantes entre a avaliação do risco de viés realizada na UAT 133 e a do presente relatório.

7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

O PROPONENTE avaliou a qualidade da evidência para os desfechos de maior relevância clínica, através da metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para o estudo VISION⁹ e os estudos de mundo real^{13,14}. O quadro com o resultado da avaliação da certeza da

evidência foi apresentado no documento 20262000356_PTC - Revisão Sistemática (Apêndice 1, páginas 63-66), o qual está reproduzido abaixo no **Quadro 20**.

Os PARECERISTAS realizaram avaliação da certeza no conjunto final conforme a metodologia GRADE para o estudo VISION⁹ e os resultados estão apresentados no **Quadro 21**.

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE

Apêndice 1 – Tabela GRADE para avaliação da confiança nas estimativas do tamanho do efeito.

Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza da evidência gerada
N estudos	Desenho dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Heterogeneidade	Imprecisão	Outras considerações		
Taxa de resposta objetiva								
1	Estudo não randomizado	baixo	baixa	baixa	baixa ^a	nenhuma	Coorte A+C 1L: 57,9% (50,0-65,6) (Mazieres et al, 2025) Coorte A+C metástase cerebral (n=57): 56,1% (Gasking et al, 2025)	⊕⊕○○ Baixa
2	Estudo de mundo real	alto	baixa	baixa	baixa	nenhuma	Tepotinibe ou capmatinibe 1L versus quimio-imunoterapia: 57,7% versus 38,9% (Pecci et al, 2025)	⊕○○○ Muito baixa
Duração mediana da resposta								
1	Estudo não randomizado	baixo	baixa	baixa	baixa ^a	nenhuma	Coorte A+C 1L: 31,7 meses (13,8-46,4) (Mazieres et al, 2025) Coorte A+C metástase cerebral (n=57): 9 meses (Gasking et al, 2025) Demais resultados para subgrupos do estudo VISION (cut-off 2024)	⊕⊕○○ Baixa
2	Estudo de mundo real	alto	baixa	baixa	baixa	nenhuma	Não houve diferença na duração mediana de resposta (p=0,1): 14 meses (95% IC, 9,2-28,8) para inibidores de MET 19,5 meses (95 IC, 12,0-NR) para imunoterapia ± quimioterapia (Pecci et al, 2025)	⊕○○○ Muito baixa

Sobrevida global

1	Estudo não randomizado	baixo	baixa	baixa	baixa ^a	nenhuma	Coorte A+C 1L: 21,1 meses (14,2-24,5) (Mazieres et al, 2025) Coorte A metástase cerebral (n=23): 17,6 meses (15,0-21,0) (Le et al, 2022) - Tepotinibe teve maior SG ao ser comparado de forma indireta (MAIC) com quimioterapia + imunoterapia: 23,6 meses versus 22,3 (Vioix et al, 2022) - VISION versus KEYNOTE-189	⊕⊕○○ Baixa
2	Estudo de mundo real	alto	baixa	baixa	baixa	nenhuma	Tepotinibe ou capmatinibe 1L versus quimio-imunoterapia: 21,8 meses (16,7-NR) versus 16,3 meses (14,8-41,1) (HR 1,20, 0,69-2,12; p=0,5). (Pecci et al, 2025)	⊕○○○ Muito baixa

Sobrevida mediana livre de progressão

1	Estudo não randomizado	baixo	baixa	baixa	baixa ^a	nenhuma	Coorte A+C 1L: 12,6 meses (9,7-17,7) (Mazieres et al, 2025) Coorte A metástase cerebral (n=23): 9,5 meses (5,7-11,2) - Tepotinibe teve maior SLP ao ser comparado de forma indireta (MAIC) com quimioterapia + imunoterapia (HR 0,67; p=0,091) (Hatswell et al, 2022; Vioix et al, 2022) - VISION versus KEYNOTE-189; VISION versus KEYNOTE-024	⊕⊕○○ Baixa
2	Estudo de mundo real	alto	baixa	baixa	baixa	nenhuma	Tepotinibe ou capmatinibe 1L versus quimio-imunoterapia: 9,07 meses (6,15-22,5) versus 6,44 meses (4,96-12,0) (HR 1,45, 0,88-2,40; p=0,1). (Pecci et al, 2025)	⊕○○○ Muito baixa

Qualidade de vida (assessed with: EORTC QLQ e EQ-5D-5L)

1	Estudo não randomizado	baixo	baixa	baixa	baixa ^a	nenhuma	Utilidade EORTC QLQ-C10D (população 1L): - Baseline: 0,707 (0,216) - Pré-progressão: 0,756 (0,199) - Pós-progressão: 0,685 (0,218) Utilidade EQ-5D-RL (população 1L): - Baseline: 0,689 (0,278) - Pré-progressão: 0,756 (0,255) - Pós-progressão: 0,673 (0,316) (Yang et al, 2023) Estudo VISION Valores positivos indicam melhora: - EORTC QLQ-C30 GHS: -7,1 (26,66) (n=174) - EQ-5D-SL VAS: -10 (23,7) (n=172) Valores negativos indicam melhora: - EORTC QLQ-LC13 tosse: -6,1 (28,16) (n=175) - EORTC QLQ-LC13 dispnéia: 7,1 (21,05) (n=175) - EORTC QLQ-LC13 dor torácica: -2,3 (28,13) (n=174) (Gasking et al, 2025) Estudo VISION	⊕⊕○○ Baixa
---	------------------------	-------	-------	-------	--------------------	---------	---	---------------

Eventos adversos

1	Estudo não randomizado	baixo	baixa	baixa	baixa ^a	nenhuma	Coorte A+C, todas linhas de tratamento: Relacionados à medicação: - Qualquer EA: 91,7% - EAs graves: 16,0% - EA grau ≥ 3: 36,1% - Edema periférico 67,7% (grau ≥ 3: 11,8%) (Gasking et al, 2025) Estudo VISION	⊕⊕○○ Baixa
2	Estudo de mundo real	alto	baixa	baixa	baixa	nenhuma	Relacionados à medicação (inibidor de MET versus imunoterapia ± quimioterapia): - Qualquer EA: 60% versus 35,9% (p=0,004) - EAs graves: sem diferença (p=0,9) - Descontinuação: sem diferença (p=0,2) (Pecci et al, 2025) A mediana de tempo até o início dos EAs foi 39 dias, com 43,88% ocorrendo no primeiro mês de tratamento (Wei et al, 2025)	⊕○○○ Muito baixa

[Tabela transferida do documento submetido pelo PROPONENTE –20262000356_PTC - Revisão Sistemática, páginas 63-66].

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS. Tepotinibe para tratamento de pacientes com CPNPC, avançado, com mutação do tipo *skipping* no éxon 14 do gene MET.

Tepotinibe					
Paciente ou população: pacientes com câncer de pulmão de não células pequenas (CPNPC) avançado com mutação do tipo <i>skipping</i> no éxon 14 do gene MET Contexto: domiciliar Intervenção: tepotinibe Comparação: sem comparador					
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)* Risco com tepotinibe	Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação *
Sobrevida global Data de corte: 20 de maio de 2024	Sobrevida global mediana de 21,1 meses; IC 95% 14,2 a 24,5 meses.	-	164* (1 ^{9j} ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa ^a	O efeito do tepotinibe no tratamento de primeira linha do CPNPC com mutação METex14, tanto para os desfechos de eficácia quanto para os de segurança, é incerto.
Sobrevida livre de progressão Data de corte: 20 de maio de 2024	Sobrevida livre de progressão mediana de 12,6 meses; IC 95% 9,7 a 17,7 meses.	-	164* (1 ^{9j} ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa ^a	
Taxa de resposta objetiva Data de corte: 20 de maio de 2024	A taxa de resposta objetiva parcial foi de 57,9%; IC 95% 50,0 a 65,6%	-	164* (1 ^{9j} ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa ^a	
Taxa de resposta completa Data de corte: 20 de fevereiro de 2022	A taxa de resposta completa foi de 0,6% (1/164).	-	164* (1 ⁹ⁱⁱ ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa ^a	
Qualidade de vida (0 a 100, quanto maior, melhor a qualidade de vida) Data de corte: 20 de maio de 2024	A mudança média em relação ao valor basal para o EORTC QLQ-C30 GHS foi de -7,1 (DP±26,66) pontos. Diferença mínima clinicamente significativa: melhora de 9 pontos e deterioração de 4 pontos (Maringwa et al, 2011) ¹⁵	-	174** (1 ^{9r} ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa ^{a,b,c}	

A mudança média em relação ao valor basal para EORTC QLQ-LC13:

- Tosse -6,1 (DP±28,16)
- Dispneia 7,1 (DP±21,05)
- Dor torácica -2,3 (DP±28,13)

- 175**
(1^{9r} ensaio clínico não randomizado de braço único) ⊕○○○
muito baixa^{a,b,c}

Mudança significativa entre linha de base e resultado final do paciente de ±33,3 para tosse e dor torácica, ±16,7 para dispnéia (Dirnberger et al, 2026)¹⁶.

A mudança média em relação ao valor basal para o EQ-5D-5L VAS foi de -10 (DP±23,7).

- 172**
(1^{9r} ensaio clínico não randomizado de braço único) ⊕○○○
muito baixa^{a,b,c}

Diferença mínima clinicamente significativa: 5 pontos tanto para melhora quanto para deterioração (Bourke et al, 2024)¹⁷.

Eventos adversos graves				
<i>Data de corte: 20 de fevereiro de 2022</i>	64,9% (203/313) dos participantes apresentaram eventos adversos graves de grau≥3.	-	313** (1 ⁹ⁱⁱ ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa ^{a,b}
Qualquer evento adverso				
<i>Data de corte: 20 de fevereiro de 2022</i>	99% (310/313) dos participantes apresentaram eventos adversos.	-	313** (1 ⁹ⁱⁱ ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa ^{a,b}

Legenda

* O risco no grupo intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

* Comentários e interpretações foram adicionados com base nas recomendações da última versão do Cochrane handbook.

* Número de participantes em primeira linha de tratamento

** Número de participantes total (com e sem tratamento prévio)

IC: Intervalo de confiança. DP: Desvio padrão.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: temos muita pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações

- a. Limitações metodológicas: ensaio clínico não randomizado (braço único experimental) sem grupo comparador (redução de três níveis).
- b. Evidência indireta: participantes com e sem tratamento prévio (redução em um nível).
- c. Imprecisão: desvio padrão elevado em relação à mudança média (redução em um nível).

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

- O PROPONENTE, utilizando o método GRADE, classificou a certeza da evidência para os desfechos como muito baixa a baixa. Especificamente, todos os desfechos do estudo VISION⁹ foram avaliados com baixa certeza da evidência (devido ao desenho do estudo), enquanto os dos estudos de mundo real^{13,14} foram julgados como de muito baixa certeza. O PROPONENTE apontou como principais fragilidades dos estudos de mundo real o alto risco de viés e as limitações inerentes ao seu desenho.
- Os PARECERISTAS avaliaram a certeza da evidência proveniente do estudo VISION⁹ e julgaram que há incertezas (evidência de certeza muito baixa) quanto aos efeitos do tepotinibe na sobrevida global, sobrevida livre de progressão, frequência de participantes com pelo menos um evento adverso, frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave, taxa de resposta e qualidade de vida. As principais fragilidades identificadas incluem as limitações metodológicas decorrentes do desenho do estudo (ensaio clínico não randomizado, de braço único, sem grupo comparador); a imprecisão das estimativas de qualidade de vida; e a evidência indireta dos desfechos de qualidade de vida e segurança, uma vez que a população analisada incluiu pacientes com e sem tratamento prévio de forma agrupada.
- Não foram identificadas alterações relevantes na avaliação da certeza da evidência em relação à realizada na UAT 133.

7.6 Discussão e conclusões

Quadro 22. Componentes da discussão e das conclusões

Sumário da evidência
Análise da proposta (PROponente)
“No total, 14 publicações foram incluídas. Destas, 9 publicações e duas MAICs relataram os resultados do estudo VISION, um estudo de fase II multicêntrico, e o maior ensaio clínico já conduzido para a população de interesse. O estudo foi dividido em coortes, sendo que duas delas eram de pacientes com mutação skipping no METex14: coorte A (primeiras análises de eficácia e segurança, N=152) e coorte C (análises confirmatórias dos resultados da coorte A, N=161). O estudo incluiu pacientes com

e sem tratamento prévio. Alinhados com o objetivo do presente documento, apresentaremos os dados da publicação de acompanhamento de longo prazo, com resultados combinados das coortes A + C, de pacientes sem tratamento prévio (1L), N=164. Esse estudo demonstrou uma taxa de resposta objetiva de 57,9% e sobrevida global de 21,1 meses nas coortes A + C, para primeira linha de tratamento. A sobrevida livre de progressão da doença foi 12,6 meses e a duração mediana da resposta foi 31,7 meses nessa mesma população (pacientes com diagnóstico por biópsia líquida ou tecidual). 36,1% dos pacientes tiveram eventos adversos graves (grau ≥ 3) em ambas as coortes, independente da linha de tratamento. Foi incluída, também, uma revisão sistemática que avaliou evidências disponíveis para a mutação *skipping* no METex14. Os achados sugerem que terapias-alvo para MET estão associadas a melhores resultados de eficácia frente a outros tratamentos. Além disso, dois estudos de mundo real foram incluídos: o primeiro foi a análise de Wei e colaboradores, que avaliou a segurança de tepotinibe através de relatos de farmacovigilância, e que confirmou o perfil de eventos adversos do medicamento, sendo o edema periférico o principal evento adverso relatado; e o segundo foi o estudo de Pecci e colaboradores, que comparou a efetividade de inibidores de MET versus imunoterapia $\pm$ quimioterapia em mundo real. Neste, os resultados obtidos por pacientes em uso de inibidores de MET altamente seletivos foram numericamente superiores à quimio-imunoterapia para sobrevida global (21,8 meses versus 16,3 meses), sobrevida livre de progressão (9,07 meses versus 6,44), e taxa de resposta objetiva (57,7% versus 38,9%), o que reforça a posição da terapia-alvo como tratamento de primeira linha preferencial para pacientes como mutação do tipo *skipping* METex14.”

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, páginas 7-8]

Análise da proposta (PARECERISTAS)

A indicação do tepotinibe como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado, portadores da mutação METex14, apresenta particularidades que merecem destaque. O estudo VISION⁹, que fundamenta essa indicação, consiste em um ensaio clínico não randomizado, de braço único, sem grupo comparador, e que dividiu a intervenção em três coortes: A, B e C.

As coortes A e C incluíram pacientes com mutação METex14, enquanto a coorte B incluiu pacientes com mutação METamp. Dessa forma, apenas as coortes A e C (n=313) atenderam aos critérios estabelecidos no PICOS deste relatório. Adicionalmente, o estudo apresentou dados de pacientes com e sem tratamento prévio agrupados. Para atender aos critérios de elegibilidade do PICOS

(primeira linha), foram considerados os 164 pacientes sem tratamento prévio provenientes das coortes A e C.

Pelos resultados do VISION⁹, com tempo de seguimento mediano de três anos (data de corte de 20 de maio de 2024), observou-se que o tratamento com tepotinibe, nos pacientes com CPNPC avançado e mutação METex14:

- População **com mutação** METex14 (coorte A+C), em **primeira linha** de tratamento (**n=164**)^{9ij}:
 - A mediana de **sobrevida global** foi de 21,1 meses, com um intervalo de confiança de 14,2 a 24,5 meses. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas.
 - A mediana de **sobrevida livre de progressão** foi de 12,6 meses com um intervalo de confiança de 9,7 a 17,7 meses. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas.
 - A **taxa de resposta objetiva parcial** foi 57,9% com um intervalo de confiança de 50% a 65,6%. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas.
 - A **taxa de resposta completa** foi 0,6%, correspondendo a um paciente dos 164 com resposta completa. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas⁹ⁱⁱ.
- População **com mutação** METex14 (coorte A+C), em **primeira ou segunda linha** de tratamento (**n=172 a 175**)^{9r}:
 - A **qualidade de vida** avaliada pelo questionário **EORTC QLQ-C30** mostrou uma mudança média no escore de estado de saúde global (GHS) em relação ao valor basal de -7,1 (Desvio Padrão (DP) $\pm$ 26,66; n=174). De acordo com Maringwa et al, 2011¹⁵, a diferença mínima clinicamente importante para esse escore é de 9 pontos para melhora e 4 pontos para deterioração. A estimativa pontual de -7,1 sugere deterioração clinicamente significativa; contudo, a amplitude do desvio padrão indica imprecisão na estimativa. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas, à imprecisão e à evidência indireta.
 - As mudanças em relação ao valor basal nos sintomas, avaliados pelo **EORTC QLQ-LC13** foram: tosse de -6,1 (DP $\pm$ 28,16; n=175) pontos; dispneia de 7,1 (DP $\pm$ 21,05;

n=175) pontos, e dor torácica de -2,3 (DP $\pm$ 28,13; n=175). De acordo com Dirnberger et al, 2026¹⁶, as mudanças significativas dentro do paciente são de $\pm$ 33,3 para tosse e dor torácica e de $\pm$ 16,7 para dispneia. As estimativas pontuais para tosse (-6,1) e dor torácica (-2,3) e dispneia (7,1) não atingiram significância clínica. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas, à imprecisão e à evidência indireta.

- o A mudança média em relação ao valor basal no **EQ-5D-5L VAS** foi de -10 (DP $\pm$ 23,7; n=172), indicando piora da autoavaliação de saúde. Considerando a diferença mínima clinicamente importante de 5 pontos (Bourke et al, 2024¹⁷), a estimativa pontual de -10 sugere deterioração clinicamente significativa, embora o elevado desvio padrão indique imprecisão. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas, à imprecisão e à evidência indireta.
- População **com mutação** METex14 (coorte A+C), em **primeira ou segunda linha** de tratamento (**n=313**)⁹ⁱⁱ:
 - o 64,9% (203/313) dos pacientes apresentaram **eventos adversos graves**, de grau $\geq$ 3. Foram relatados três óbitos decorrentes de eventos adversos relacionados ao tratamento. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à evidência indireta.
 - o 99% (310/313) dos pacientes apresentaram **quaisquer eventos adversos**. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à evidência indireta.
 - o No estudo VISION⁹, os edemas periféricos consistiram nos eventos adversos mais frequentes, independentemente da gravidade.

Diferenças identificadas entre as conclusões da UAT 133 e as do presente relatório:

- O PROPONENTE apresentou as principais conclusões da revisão sistemática e dos estudos de mundo real incluídos.
- Não foram identificadas diferenças relevantes entre as conclusões da UAT 133 e as do presente relatório referentes ao estudo VISION⁹, exceto pela atualização de estimativas pontuais em alguns desfechos, tanto na análise do PROPONENTE (eventos adversos graves,

taxa de resposta objetiva e duração mediana da resposta) quanto na dos PARECERISTAS (eventos adversos graves, qualidade de vida, e taxa de resposta completa).	
Limitações	
PROPONENTE	Análise da proposta (PARECERISTAS)
A falta de comparação direta com outras terapias, pelo desenho de braço único do estudo VISION, fez com que outros estudos fossem necessários para compreender as diferenças de tepotinibe com o tratamento padrão para CPNPC com mutação do tipo <i>skipping</i> no METex14, na perspectiva da saúde suplementar. Para compor o presente processo, foi analisado o resultado de duas MAICs e um estudo de coorte retrospectivo. [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, página 51]	A principal limitação das evidências identificadas reside na ausência de estudos comparativos entre tepotinibe e as alternativas consideradas neste relatório de análise crítica. Embora os resultados tenham sido atualizados com dados de acompanhamento de longo prazo (três anos), as incertezas inerentes ao desenho do estudo persistem, uma vez que se trata de um ensaio clínico não randomizado, de braço único (sem grupo comparador). Essas incertezas devem ser explicitamente reconhecidas e ponderadas no processo de tomada de decisão. Destaca-se que, para os desfechos de qualidade de vida e de segurança, a população analisada no estudo VISION⁹ incluiu pacientes em primeira ou segunda linha de tratamento, em divergência ao PICO proposto neste relatório (população sem tratamento prévio).
Conclusões	
PROPONENTE	Análise da proposta (PARECERISTAS)
“Apesar das análises indiretas apresentarem mesma direção de efeito – apontando para maior tendência de benefício clínico advindo de tepotinibe frente à quimio-imunoterapia, devido às limitações de comparações indiretas, a interpretação mais conservadora permite afirmar	Com base em evidências de muito baixa certeza, oriundas de um ensaio clínico braço único não randomizado (VISION⁹), os efeitos do tepotinibe são incertos em pacientes com CPNPC avançado e mutação METex14.

que tepotinibe desempenha pelo menos tão bem quanto a combinação quimioimunoterapia para o tratamento do CPNPC com alterações do tipo skipping no METex14. Digno de nota, é válido comparar como os resultados clínicos observados no estudo VISION, nas MAICs e no estudo de Pecci são semelhantes. Isso reforça a robustez dos dados, apesar das limitações inerentes a cada tipo de estudo. Ainda, salientamos que não existem opções de terapias-alvo específicas para o CPNPC com mutação <i>skipping</i> no éxon 14 do gene MET na Saúde Suplementar do Brasil, fazendo com que os pacientes sejam submetidos aos regimes de terapia tradicionais não direcionadas, conforme descrito acima. Portanto, a incorporação de um inibidor específico de MET administrado por via oral, como o tepotinibe, proporcionará aos pacientes com a alteração METex14 da saúde suplementar o acesso a uma opção terapêutica com impacto clínico positivo em termos de resposta objetiva, sobrevida e qualidade de vida em comparação às alternativas atualmente disponíveis, como já é preconizado pelas diretrizes clínicas das principais sociedades médicas nacionais e internacionais.” [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_PTC - Revisão Sistemática, páginas 51-52]	
--	--

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Não há.

7.7 Elementos pós-texto

Quadro 23. Componentes dos elementos pós-texto

Elemento	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Adequadas.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Não há.

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

- () Custos (análise parcial)
- () Custo-efetividade
- () Custo-utilidade
- () Custo-benefício
- (X) Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente

- O PROPONENTE realizou uma avaliação econômica do tipo custo-minimização, utilizando horizonte temporal máximo de 2 anos, perspectiva da Saúde Suplementar brasileira e ciclos mensais.
- A análise comparou tepotinibe em monoterapia versus imunoterapia associada ao pembrolizumabe+pemetrexede+platina no tratamento de primeira linha em adultos com CPNPC avançado com mutação *skipping* no METex14.
- A análise do caso-base adotou como limite para o tempo de tratamento a média das sobrevidas livres de progressão reportadas nos estudos VISION⁹ e KEYNOTE-189¹⁸, estimada em 10,8 meses. Essa estimativa de tempo médio baseia-se em uma média aritmética simples (que não pondera o tamanho amostral) das medianas de sobrevida livre de progressão de estudos distintos. Ademais, os estudos envolvem populações diferentes (VISION⁹: pacientes com mutação METex14; KEYNOTE-189¹⁸: pacientes sem mutação direcionadora), que não são diretamente comparáveis.
- Foi aplicada taxa de desconto anual de 5% na análise do caso-base.
- A análise considerou custos médicos diretos, incluindo medicamentos (tepotinibe e imunoterapia associada à quimioterapia), administração dos medicamentos e custos relacionados ao tratamento após a progressão da doença.
- Diante da existência de incertezas quanto à equivalência clínica entre as tecnologias, os PARECERISTAS consideram que seria mais apropriado adotar um modelo que incorpora explicitamente essas variáveis, como uma análise de custo-utilidade baseada em medidas de utilidade.

8.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 24**.

Quadro 24. Parâmetros da avaliação econômica

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Perspectiva	“A presente análise assume a perspectiva da saúde suplementar no Brasil.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 9]	Adequado

Horizonte temporal	“Um horizonte temporal máximo de 2 anos foi considerado suficiente para captar os custos dos tratamentos de primeira e de segunda linhas.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 9]	Inadequado Horizonte de 2 anos é insuficiente para capturar custos de longo prazo em oncologia, como tratamentos de terceira linha, cuidados paliativos e hospitalizações tardias.
População-alvo	“Pacientes adultos, com CPNPC avançado, com alterações de <i>skipping</i> METex14, sem tratamento prévio.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 9]	Adequado
Tecnologia	“Tepotinibe (Tepmetko®)” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 10]	Adequado
Comparador	“Combinação de imunoterapia e quimioterapia, pembrolizumabe + pemetrexede + platina” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 10]	Adequado
Taxa de desconto anual	“De acordo com a Diretriz Metodológica de Avaliação de Tecnologias em Saúde, quando o horizonte temporal de análise for maior que 12 meses, deve-se aplicar taxa de desconto de 5% ao ano.¹ Dessa forma, considerou-se taxa de desconto na análise do caso-base.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 9]	Adequado
Desfechos de saúde	Nenhum desfecho foi considerado por se tratar de análise de custo-minimização.	Adequado para o modelo de custo-minimização.
Mensuração da efetividade	Parâmetros de efetividade não foram considerados por se tratar de análise de custo-minimização.	Adequado para o modelo de custo-minimização.

Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utilidade)	Não foram consideradas por se tratar de análise de custo-minimização.	Adequado para o modelo de custo-minimização.
Estimativa de recursos e custos	“Todos os medicamentos foram valorados a partir da tabela CMED de abril de 2026 (Tabela 2). A partir das posologias recomendadas para cada esquema, e considerando os menores preços por miligrama disponíveis, foram calculados os custos por dose para um paciente médio para cada esquema terapêutico (Tabela 3).” “Os custos relacionados ao planejamento e à administração das terapias foram obtidos a partir da tabela da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), valores vigentes desde 2023, considerando categoria III17,18.[...]” “Não foi considerado custo de administração para tepotinibe, visto que se trata de administração por via oral.” “O tratamento com pemetrexede em primeira linha foi acompanhado pela administração de ácido fólico, vitamina B12 e dexametasona, conforme protocolos dos estudos clínicos e práticas terapêuticas contemporâneas¹⁹.” “Os custos com tratamentos subsequentes foram considerados na análise do caso-base do modelo de custo-minimização.” [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, páginas 12-13 e 16]	Parcialmente adequado O custo do exame para pesquisa da mutação METex14 consta no Anexo da planilha econômica, mas não foi incluído na análise de custo-minimização. Além disso, custos de manejo de eventos adversos foram excluídos, o que subestima o custo real de ambas as tecnologias e pode enviesar a estimativa de economia, considerando que os perfis de segurança entre tepotinibe e imunoquimioterapia são distintos.
Unidade monetária	“Todos os valores financeiros estão expressos em Reais (R\$) no ano 2026.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 9]	Adequado
Método de modelagem	“Conforme elucidado ao longo do Dossiê de Evidências Clínicas, existem evidências indiretas que apontam superioridade numérica em sobrevida global, sobrevida livre de progressão e	Inadequado Não há evidência robusta de

	taxa de resposta objetiva de tepotinibe frente à principal tecnologia utilizada na saúde suplementar – a quimio-imunoterapia (IT+QT).2,3,4 Entretanto, considerando-se as limitações inerentes a análises indiretas, a interpretação mais conservadora permite afirmar que tepotinibe desempenha pelo menos tão bem quanto IT+QT para o tratamento do CPNPC com alterações do tipo <i>skipping</i> no METex14.” “Dessa forma, considerando as características de tepotinibe frente à quimioimunoterapia, e seguindo as recomendações instituídas pelo Ministério da Saúde na Diretriz Metodológica de Avaliação de Tecnologias em Saúde, neste relatório foi realizada uma análise de custo-minimização.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, páginas 8-9]	equivalência clínica entre os tratamentos.
Pressupostos do modelo	“A presente análise assume a perspectiva da saúde suplementar no Brasil. Os resultados são apresentados em termos de comparação de custos médicos diretos relevantes em um horizonte temporal máximo de 2 anos. Todos os valores financeiros estão expressos em Reais (R\$) no ano 2026. Um horizonte temporal máximo de 2 anos foi considerado suficiente para captar os custos dos tratamentos de primeira e de segunda linhas. Uma duração de ciclo de 7 dias foi usada no modelo, considerada curta o suficiente para capturar os vários regimes e dosagens incluídos no modelo. Dada a curta duração do ciclo, uma correção de meio ciclo não foi aplicada ao modelo econômico. Vale mencionar que somente a segunda linha terapêutica é considerada, e não outras linhas subsequentes, dado que seriam semelhantes em ambos os cenários. De acordo com a Diretriz Metodológica de Avaliação de Tecnologias em Saúde, quando o horizonte temporal de análise for maior que 12 meses, deve-se aplicar taxa de desconto de 5% ao	Adequado

	ano.¹ Dessa forma, considerou-se taxa de desconto na análise do caso-base. Todos os medicamentos foram valorados a partir da tabela CMED de abril de 2026⁷, com PF18%. Custos com administração dos medicamentos foram obtidos na tabela da classificação brasileira hierarquizada de procedimentos médicos (CBHPM, valores a partir de 2023)." "As características dos pacientes aplicadas ao modelo econômico são baseadas na população do estudo VISION e nos dados antropométricos da população brasileira, publicados através da Pesquisa Nacional de Saúde de 2019, divulgados pelo IBGE (Tabela 1)^{8,9}." [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 9]	
Métodos analíticos	"A Tabela 7 apresenta os resultados das análises de sensibilidade determinísticas aplicadas a partir dos parâmetros e pressupostos utilizados no caso-base da análise de custo-minimização." Parâmetros avaliados: • Taxa de desconto para custos: valor no caso-base - 5%; valor testado - 0%; • Alteração no método para considerar a duração média de cada tratamento: opção 1 - Tempo de tratamento limitado à média das sobrevidas livres de progressão apresentadas no estudo VISION e KEYNOTE-189; opção 2 - Tempo de tratamento limitado à sobrevida livre de progressão; • Custos de segunda linha terapêutica: valor no caso-base - incluídos; valor testado - não incluídos. "Foi usado o pressuposto de que, após a primeira linha, 57% dos pacientes recebem tratamento sistêmico de segunda-linha [...]. Após o tratamento de primeira linha com Pembrolizumabe + Pemetrexede + Platina, esses 57% de pacientes são	Inadequado O esquema escolhido como terapia subsequente ao tepotinibe pode não refletir a prática clínica. Além disso, a análise de sensibilidade é insuficiente. Não foi realizada análise de sensibilidade probabilística, recomendada pelas diretrizes para avaliar o impacto simultâneo das incertezas em múltiplos parâmetros. Um dos parâmetros importantes não foi testado, que consiste na taxa de eventos adversos.

	tratados com o esquema de segunda linha Docetaxel + Ramucirumabe. [...] após o tratamento de primeira linha com Tepotinibe [...] o esquema de quimioterapia composto por pemetrexede e platina.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, páginas 16 e 21]	
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Anexo.	Planilha reprodutível

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente

Horizonte temporal:

- Um horizonte temporal de 2 anos é insuficiente para capturar adequadamente os custos de longo prazo em oncologia, incluindo tratamentos de terceira linha, cuidados paliativos e hospitalizações tardias. Em avaliações econômicas de tecnologias para o tratamento do CPNPC, é comum a adoção de horizontes temporais de 30 anos, conforme demonstrado por Westerink et al, 2025²². Esse achado reflete o consenso metodológico de que horizontes curtos não conseguem refletir a trajetória completa da doença, nem os custos e desfechos clínicos que ocorrem tardiamente, especialmente em cenários nos quais as terapias direcionadas e imunoterapias proporcionam sobrevida prolongada.

Estimativa de recursos e custos:

- Os custos foram estimados sob a perspectiva da saúde suplementar, abrangendo os custos diretos relacionados ao tratamento, ao planejamento, à administração das terapias e às terapias subsequentes. Os valores dos medicamentos foram obtidos com base na tabela CMED de abril de 2026 (PF com ICMS de 18%). Os custos referentes ao planejamento e à administração das terapias foram extraídos da CBHPM de 2023. Embora o custo do teste genético, estimado a partir do painel D-TISS de 2024, tenha sido citado, ele não foi incluído na análise de custo-minimização.
- O proponente não incluiu os custos relacionados ao manejo de eventos adversos (hospitalizações, medicamentos de suporte, procedimentos adicionais). Tanto o tepotinibe (exemplos de eventos adversos: edema periférico, hepatotoxicidade, fadiga) quanto a quimioimunoterapia (exemplos de eventos adversos: neutropenia febril, anemia,

trombocitopenia, infecções) geram custos adicionais significativos para o sistema de saúde. A exclusão desses custos subestima o custo real de ambas as tecnologias e pode enviesar a estimativa de economia de recursos, especialmente quando os perfis de segurança são distintos entre os tratamentos.

Tratamento de segundo-linha:

- O esquema de quimioterapia de segunda linha após tepotinibe sugerido pelo PROPONENTE, composto por pemetrexede+platina, pode não refletir a prática clínica. O regime proposto difere daquele indicado como segunda linha após o tratamento com pembrolizumabe+pemetrexede+platina, que é composto por docetaxel+ramucirumabe.
- O PROPONENTE justifica a escolha de não utilizar o esquema pembrolizumabe+pemetrexede+platina após a primeira-linha com tepotinibe com base na ausência de diferença de efetividade entre pemetrexede+platina e pemetrexede+platina+pembrolizumabe em pacientes previamente tratados com terapia direcionada a um alvo molecular específico. Contudo, essa evidência é proveniente do estudo KEYNOTE-189¹⁸, o qual não relatou se avaliou o status mutacional para METex14. O PROPONENTE também cita que não há indicação em bula para o uso de pembrolizumabe como segunda linha após terapia dirigida a um alvo molecular específico.
- O modelo considerou apenas a segunda linha terapêutica, assumindo que as linhas subsequentes seriam semelhantes em ambos os cenários. Contudo, pacientes que recebem tepotinibe em primeira linha podem, ao progredir, ser elegíveis para quimioimunoterapia (incluindo pembrolizumabe) em linhas posteriores, enquanto aqueles que já receberam quimioimunoterapia em primeira linha têm opções mais limitadas. Essa assimetria não foi capturada pelo modelo, podendo subestimar benefícios clínicos e econômicos do tepotinibe em horizontes mais longos.
- A diretriz da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) de 2025 estabelece que, em casos de CPNPC avançado sem mutação driver identificada, os tratamentos subsequentes à primeira linha sem imunoterapia podem incluir o pembrolizumabe²³. A diretriz internacional da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de 2026 também recomenda, para a linha subsequente ao tepotinibe nos casos de METex14, o tratamento sistêmico, que inclui imunoterapia associada ou não à quimioterapia²⁴.

Método de modelagem:

- O PROPONENTE baseou o modelo em uma tecnologia sem evidências robustas que comparem diretamente a eficácia e a segurança entre as alternativas. As incertezas decorrem também do uso de evidências indiretas, baseadas em dois resumos de análise de *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC), o estudo de Christopoulos et al, 2023¹⁰ e o de Vioix et al, 2022¹¹. Ambas as comparações indiretas apresentam limitações metodológicas.
- No estudo de Christopoulos et al, 2023¹⁰, a comparação com imunoterapia baseou-se em dados retrospectivos provenientes de sete bases de dados, abrangendo um período de quase 20 anos. O estudo não ajustou para fatores prognósticos não mensurados, como metástases, não descreveu método de padronização para a mensuração dos desfechos e não apresentou dados sobre terapias subsequentes, fatores que podem ter influenciado os resultados de sobrevida global.
- Na análise de Vioix et al, 2022¹¹, embora os dados de imunoterapia tenham sido provenientes de um ensaio clínico randomizado (KEYNOTE-189)¹⁸, esse estudo não avaliou se os pacientes apresentavam mutação METex14. Além disso, houve redução drástica do tamanho amostral efetivo do braço tepotinibe, de 148 para 38,7 pacientes, devido a discrepâncias nas características basais entre os estudos.

Métodos analíticos:

- A análise de sensibilidade realizada é insuficiente. Não foi realizada análise de sensibilidade probabilística, recomendada pelas diretrizes para avaliar o impacto simultâneo das incertezas em múltiplos parâmetros. Um parâmetro importante não foi testado, a taxas de eventos adversos.

Diferenças entre a avaliação econômica realizada na UAT 133 e a do presente relatório:

- Não foram identificadas alterações relevantes quanto aos métodos utilizados na avaliação econômica realizada na UAT 133 e a do presente relatório.

8.2 Resultados

Quadro 25. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	Não se aplica	-

Estimativa do custo e da efetividade incrementais	O proponente apresentou as estimativas de custo. Estimativas de efetividade não foram apresentadas por se tratar de análise de custo-minimização.	Adequado considerando o modelo adotado, porém com ressalva. A ausência de estimativas de efetividade decorre da escolha da análise de custo-minimização, que pressupõe equivalência clínica entre as tecnologias. Contudo, essa premissa não foi suficientemente demonstrada. Portanto, a estimativa de economia de R\$ 229.194,86 por paciente é inteiramente dependente dessa premissa não comprovada.
Análise de sensibilidade	O proponente apresentou análise de sensibilidade determinística variando parâmetros como: - Adoção de desconto - Duração do tratamento (Alteração no método para considerar a duração média de cada tratamento) - Custos de segunda linha	Parcialmente adequado As análises realizadas mostraram que a economia se manteve em todos os cenários testados. No entanto, a análise de sensibilidade apresenta limitações: (i) é apenas determinística, não tendo sido realizada análise probabilística; (ii) testou apenas três parâmetros, deixando de explorar variações em parâmetros igualmente relevantes, como taxas de eventos adversos; (iii) não explorou cenários extremos ou combinações de incertezas.
Caracterização da heterogeneidade	Não realizado	Adequado

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente

- Existem ressalvas importantes quanto ao modelo adotado na avaliação econômica. A análise de custo-minimização parte do pressuposto de equivalência clínica entre as tecnologias comparadas. No entanto, essa premissa não foi suficientemente demonstrada, tendo sido baseada em evidências indiretas de efetividade que apresentam múltiplas limitações, entre elas, a ausência do status mutacional METex14 no grupo comparador da MAIC de Vioix, et al, 2022¹¹. Dessa forma, a estimativa de economia de R\$ 229.194,86 por paciente é inteiramente dependente dessa premissa, o que compromete a robustez da análise.
- A análise de sensibilidade apresenta as seguintes limitações: (i) é apenas determinística, não tendo sido realizada análise probabilística; (ii) testou apenas três parâmetros, deixando de explorar variações em parâmetros igualmente relevantes, como taxas de eventos adversos; (iii) não explorou cenários extremos ou combinações de incertezas.
- Não foram identificadas alterações relevantes quanto aos resultados da avaliação econômica realizada na UAT 133 e a do presente relatório.

Quadro 26. Diferença de custo da avaliação de custo-minimização elaborada pelo PROPONENTE (caso base).

Procedimento	Medicamentos 1L	Administração 1L	Tratamentos Subsequentes	Custo total no horizonte temporal	Diferença de custos, paciente sem tratamento prévio (1L)
Tepotinibe	R\$ 676.069,86	R\$ 0,00	R\$ 45.392,75	R\$ 721.462,61	-R\$ 229.194,86
Imunoterapia + Quimioterapia (Pembrolizumabe + Pemetrexede + Platina)	R\$ 821.676,09	R\$ 2.673,90	R\$ 126.307,49	R\$ 950.657,47	-

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente

- O custo do teste genético, estimado a partir do painel D-TISS de 2024, foi citado, mas não incluído na análise de custo-minimização, o que provavelmente afeta o custo total estimado.

- O esquema de quimioterapia proposto para segunda linha após tepotinibe (pemetrexede + platina) difere do padrão estabelecido para a comparação (docetaxel + ramucirumabe) e pode não refletir adequadamente a prática clínica. Essa assimetria nos regimes de segunda linha introduz incerteza na comparação de custos.
- Não foram identificadas alterações relevantes quanto a avaliação de custo-minimização realizada na UAT 133 e a do presente relatório.

8.3 Discussão e conclusões

Quadro 27. Componentes da discussão e conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	“A análise de custo-minimização para indicação de tepotinibe em primeira linha resultou em uma economia de recursos média de -R\$ 229.194,86 por paciente tratado. Esse achado de economia de recursos foi consistente nas análises de sensibilidade realizadas.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 6]	As conclusões apresentadas são baseadas em um modelo de custo-minimização, que não é o mais adequado para uma doença oncológica agressiva. Também são apresentadas conclusões com a eficácia da terapia, que não são sustentadas pelo modelo de custo-minimização.
Limitações	Não apresentado	As limitações são referentes ao modelo adotado e a inexistência de evidências comparativas diretas entre as terapias. As incertezas relacionadas à escolha das terapias subsequentes comprometem a robustez das estimativas e limitam a generalização dos achados.
Generalização dos achados Implicações para a prática	“Conforme elucidado ao longo do Dossiê de Evidências Clínicas, existem evidências indiretas que apontam superioridade numérica em sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva de tepotinibe frente à principal tecnologia utilizada na saúde suplementar – a quimio-imunoterapia (IT+QT).^{2,3,4} Entretanto, considerando-se as limitações	É importante ressaltar as limitações da análise de custo-minimização para a generalização dos resultados para a prática. Um modelo de custo-minimização parte da premissa de que a eficácia das terapias comparadas é equivalente. No momento, não há avaliação comparativa direta entre as duas terapias avaliadas, por meio de ensaios clínicos randomizados.

	inerentes a análises indiretas, a interpretação mais conservadora permite afirmar que tepotinibe desempenha pelo menos tão bem quanto IT+QT para o tratamento do CPNPC com alterações do tipo skipping no METex14.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 8]	Portanto, a adoção da premissa de que os tratamentos são equivalentes não é embasada em evidências robustas. As incertezas decorrem também do uso de evidências indiretas, baseadas em dois resumos de análise de <i>matching-adjusted indirect comparison</i> (MAIC), o que compromete a robustez das estimativas e restringe a generalização dos achados.
--	---	--

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
Sem comentários adicionais.

8.4 Elementos pós-texto

Quadro 28. Elementos pós-texto

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Foram apresentadas referências para os parâmetros de custo utilizados.	Adequadas

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente
Sem comentários adicionais sobre os elementos pós-texto.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE está disponível em anexo externo.

9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário⁴ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

9.1 Métodos

Quadro 29. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Parâmetros	PROONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
Informações Gerais			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
Modelo	Estático	Adequado	Estático
Perspectiva	Saúde Suplementar do Brasil	Adequado	Idem
Horizonte temporal	5 anos	Adequado	Idem
Tecnologia e comparadores			
Tecnologia	Tepotinibe	Adequado	Tepotinibe em monoterapia
Comparador	A associação de imunoterapia e quimioterapia (esquema pembrolizumabe + pemetrexede + platina)	Adequado	Pembrolizumabe+pemetrexede +platina
Cenários	● Cenário referência: sem incorporação ● Cenários projetados: com incorporação	Adequado	● Cenário referência: sem tepotinibe em monoterapia ● Cenários projetados: com tepotinibe em monoterapia
Participação no mercado	● Tepotinibe: ano 1 com 40% → ano 5 com 80%	Parcialmente adequado	● Tepotinibe: ano 1 com 30% → ano 5 com 70%
População			
População	“CPNPC em estágio avançado e portadores da mutação	Adequado	Pacientes adultos (≥ 18 anos), com CPNPC avançado, com

	skipping METex14, sem tratamento prévio.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_Estudo de Análise do Impacto Orçamentário página 9]		mutação skipping METex14 e sem tratamento prévio.
Cálculo da população elegível	● Incidência câncer de pulmão (por 100.000 habitantes): 16,51 por 100.000 ● Proporção CPNPC: 85% ● Proporção dos CPNPC com doença avançada (Estádios IIIb e IV): 80% ● Proporção com Mutação skipping METex14: 3%	Adequado	● % câncer de pulmão: 16,51/100 mil habitantes²⁵ ● %CPNPC: 90,80%²⁶ ● % estágio III-IV: 86,28%²⁶ ● Mutação METex14: 3,00%²⁷
Subgrupos	Não realizado	Adequado	Não foram utilizados subgrupos
Custos			
Componentes e fontes (tecnologia)	“Todos os medicamentos foram valorados a partir da tabela CMED de abril de 2026 (Tabela 3).” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_Estudo de Análise do Impacto Orçamentário página 12] “Opção 1 [...] para definir a duração de tratamento adotada no modelo, calculou-se a média da sobrevida livre de progressão apresentada para cada uma das tecnologias de acordo com os dados mais atualizados dos estudos VISION (12,6 meses) ¹⁴ e KEYNOTE-189 (9 meses) ¹⁵ , de modo a representar que os pacientes não continuam em tratamento após a progressão da doença, vindo a óbito ou trocando de terapia. A duração média de	Parcialmente adequado	Os pareceristas consideraram o custo de aquisição dos medicamentos (CMED PF18%). Foi adotada como duração total do tratamento de 30 semanas (7,5 meses), segundo a mediana de duração do tratamento reportada pelo estudo VISION (Mazieres et al, 2025 ^{9ij}).

	tratamento foi, então, limitada a 10,8 meses.” “Opção 2 – Tempo de tratamento limitado à sobrevida livre de progressão: Nessa opção, limitamos o tempo em tratamento à mediana sobrevida livre de progressão de cada estudo pivotal.” “A opção 1 foi selecionada para o caso-base dado o pressuposto de equivalência de eficácia de uma análise de custo-minimização, e respaldado pela melhor evidência comparativa disponível entre as tecnologias, o estudo de Pecci e colaboradores 2. A opção 2 foi testada em uma análise de sensibilidade para avaliar o cenário no qual tepotinibe apresenta eficácia numericamente superior, sendo o paciente tratado por 3,6 meses que aquele exposto a IT + QT na primeira linha de tratamento, e 4,6 meses a mais considerando a jornada de tratamento completa.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_Estudo de Análise do Impacto Orçamentário páginas 11-12]		
Componentes e fontes (comparadores)	Idem acima	Parcialmente adequado	Os pareceristas consideraram o custo de aquisição dos medicamentos (CMED PF18%). Foi adotada como duração total do tratamento de 40 semanas (9,8 meses ²⁸), segundo a mediana de duração do tratamento reportada pelo estudo KEYNOTE-189 ²⁸ .

Custos associados	“Os custos relacionados ao planejamento e à administração das terapias foram obtidos a partir da tabela da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), valores vigentes a partir de 2023, considerando categoria III20. [...] Não foi considerado custo de administração para tepotinibe, visto que se trata de administração por via oral.” “O tratamento com pemetrexede em primeira linha foi acompanhado pela administração de ácido fólico, vitamina B12 e dexametasona, conforme protocolos dos estudos clínicos e práticas terapêuticas contemporâneas.” “Como fonte de dado oficial da ANS, o painel de dados do TISS (D-TISS)25 foi utilizado para estimativa do custo unitário para a execução do teste para identificar a mutação genética METex14.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_Estudo de Análise do Impacto Orçamentário página 12 e 19] “Após o tratamento de primeira linha com Pembrolizumabe + Pemetrexede + Platina, 57%	Parcialmente adequado Devido à ausência de evidência comparativa direta entre o tepotinibe e a imunoquimioterapia, a inclusão de parâmetros relacionados a taxa de progressão e custeio de segunda fase é imprecisa, e pode levar a estimativas inadequadas do impacto orçamentário.	Os PARECERISTAS consideraram o custo do teste oncogenético para identificação da mutação. Devido às incertezas nos parâmetros clínicos e de efetividade, foram incluídos apenas custos diretos relacionados ao tratamento.
---------------------------------	--	--	--

	dos pacientes são tratados com o esquema de segunda linha Docetaxel + Ramucirumabe. A duração mediana desse tratamento é dada pela SLP mediana em vigência desse esquema no estudo REVEL, que foi de 4,5 meses (6 ciclos no modelo)22.” “Igualmente pressuposto, após o tratamento de primeira linha com Tepotinibe, 57% dos pacientes recebem tratamento de segunda linha. Neste cenário, a opção terapêutica mais bem alinhada com diretrizes clínicas e com as aprovações regulatórias vigentes no Brasil é o esquema de quimioterapia composto por pemetrexede e plantina.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_Estudo de Análise do Impacto Orçamentário página 15] “[...]o cenário-base do impacto orçamentário incluiu a cobertura do custo do teste para mutação em 10% dos pacientes com CPNPC avançado.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_Estudo de Análise do Impacto Orçamentário página 20]		
Custos não incluídos	Não há	-	Não foram incluídos os custos de tratamento de linhas subsequentes, custos de aplicação dos medicamentos, custos de acompanhamento ou

			custo de tratamento de eventos adversos.
Ajustes	Não realizados	Sem comentários adicionais	Sem comentários adicionais

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente

Em relação às estimativas usadas para cálculo da população:

- A população elegível foi estimada pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS a partir da incidência de câncer de pulmão no Brasil, com dados do INCA de 2026 (0,02%)²⁵. Quanto à estimativa de população elegível com doença avançada, os PARECERISTAS incluíram pacientes com doença localmente avançada (estágio III) ou metastática (estágio IV). O percentual de CPNPC em estágio avançado (86,28%) foi calculado com base no estudo de Costa et al, 2020²⁶, considerando os pacientes em estágio III (22.397 pacientes), estágio IV (34.946 pacientes) e o total de CPNPC (66.464 pacientes) no cenário brasileiro. A fonte dessas estimativas diverge da utilizada pelo PROPONENTE. O estudo de Costa et al., 2020²⁶ foi selecionado por utilizar uma amostra brasileira de 73.167 pacientes com câncer de pulmão e apresentar dados mais atuais. Além disso, tanto o PROPONENTE quanto os PARECERISTAS adotaram a mesma proporção de 3%²⁷ de pacientes com mutação METex14.

Em relação a duração do tratamento:

- O PROPONENTE estimou a duração do tratamento tanto para o tepotinibe quanto para o comparador por meio de uma média aritmética simples, obtendo o valor de 10,8 meses. Esse cálculo baseou-se nas medianas de sobrevida livre de progressão dos estudos VISION^{9jj} (12,6 meses) e KEYNOTE-189¹⁸ (9 meses).
- O PROPONENTE justifica a combinação de medianas de populações com tratamentos distintos com base no pressuposto de equivalência clínica da análise de custo-minimização, citando como respaldo de evidência comparativa o estudo de Pecci et al, 2025¹³. Contudo, esse estudo apresenta fragilidades metodológicas importantes: trata-se de uma comparação indireta e retrospectiva com 158 pacientes, na qual os resultados dos inibidores de MET foram analisados de forma agrupada (tepotinibe, capmatinibe e outros), sem dados isolados para o tepotinibe. Adicionalmente, o desenho não randomizado confere

potencial viés de seleção e confusão, não houve avaliação centralizada independente dos desfechos, e as análises de subgrupo foram limitadas pelo tamanho amostral reduzido.

- Os PARECERISTAS adotaram como duração total do tratamento um total de 30 semanas (7,5 meses), segundo a mediana de duração do tratamento reportada pelo estudo VISION⁹¹¹. Para o comparador, foi adotada como duração total do tratamento de 40 semanas (9,8 meses), segundo a mediana de duração do tratamento reportada pelo estudo KEYNOTE-189²⁸.

Em relação aos custos associados:

- Os custos considerados pelo PROPONENTE para o cálculo da AIO incluíram despesas com administração, terapias subsequentes e o teste genético para identificação da mutação. No entanto, no cenário do caso-base, o PROPONENTE limitou a cobertura do teste genético a apenas 10% dos pacientes com CPNPC avançado. A justificativa para essa proporção foi subjetiva, baseada no baixo volume de testes cobertos pelas operadoras de saúde conforme consulta ao painel D-TISS. Na análise de sensibilidade, por sua vez, considerou-se a aplicação do teste em 100% da população de CPNPC avançado. A decisão de restringir a cobertura a 10% no caso-base fragiliza a estimativa, pois subestima o custo real da estratégia diagnóstica e não reflete adequadamente a necessidade de testagem ampla para identificação de pacientes elegíveis ao tratamento.
- Devido à ausência de evidência comparativa direta entre o tepotinibe e a imunoquimioterapia, os PARECERISTAS consideraram que a inclusão de parâmetros relacionados a taxa de progressão e custeio de segunda fase é imprecisa, e pode levar a estimativas inadequadas do impacto orçamentário.
- Na reanálise conduzida pelos PARECERISTAS, foram incluídos os custos do teste genético no grupo intervenção, obtidos no painel D-TISS, para toda a população de CPNPC avançado. Foi considerado o custo médio de R\$ 1.410,00 para o ano de 2024, referente ao sequenciamento de nova geração (NGS), independentemente do número de mutações pesquisadas (código 4.05.03.80-1).

Diferenças entre os métodos da AIO realizada na UAT 133 e a do presente relatório:

- Tanto o PROPONENTE quanto os PARECERISTAS incluíram, no presente relatório, os custos associados ao teste oncogenético para identificação da mutação-alvo.

- O PROPONENTE alterou a participação de mercado de 30%–70%, adotada na UAT 133, para 40%–80% no presente relatório. Os PARECERISTAS optaram por manter a taxa de difusão utilizada na UAT 133, por questões de consistência metodológica.
- As diferenças nas estimativas populacionais decorreram da atualização dos estudos ou da adoção de estudos distintos para fundamentá-las.

Quadro 30. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Ano	PROponente	Ano	PARECERISTAS
2026	179	2026	204
2027	180	2027	204
2028	181	2028	205
2029	181	2029	206
2030	182	2030	206
Total	903	Total	1025
Média anual	181	Média anual	205

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo PROPONENTE

- A população elegível foi estimada pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS a partir da incidência de câncer de pulmão no Brasil, com dados do INCA de 2026 (0,02%)²⁵. Quanto à estimativa de população elegível com doença avançada, os PARECERISTAS incluíram pacientes com doença localmente avançada (estágio III) ou metastática (estágio IV). O percentual de CPNPC em estágio avançado (86,28%) foi calculado com base no estudo de Costa et al, 2020²⁶, considerando os pacientes em estágio III (22.397 pacientes), estágio IV (34.946 pacientes) e o total de CPNPC (66.464 pacientes) no cenário brasileiro. Além disso, tanto o PROPONENTE quanto os PARECERISTAS adotaram a mesma proporção de 3%²⁷ de pacientes com mutação METex14.
- As diferenças observadas na estimativa da população elegível são decorrentes da utilização de estimativas epidemiológicas de diferentes estudos. Os PARECERISTAS optaram por utilizar as estimativas do estudo de Costa et al., 2020²⁶ por utilizar uma amostra brasileira de 73.167 pacientes com câncer de pulmão e apresentar dados mais atuais.

- Na UAT 133, a população elegível foi estimada em uma média anual de 159 pacientes, tanto na análise do PROPONENTE quanto na reanálise dos PARECERISTAS.

Quadro 31. Progressão estimada de participação no mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente					
Cenário referência	2026	2027	2028	2029	2030
Tepotinibe	0%	0%	0%	0%	0%
IT + QT	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário projetado	2026	2027	2028	2029	2030
Tepotinibe	40%	50%	60%	70%	80%
IT + QT	60%	50%	40%	30%	20%
PARECERISTAS					
Cenário referência	2026	2027	2028	2029	2030
Tepotinibe em monoterapia	0%	0%	0%	0%	0%
Pembrolizumabe+QT	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário projetado	2026	2027	2028	2029	2030
Tepotinibe em monoterapia	30%	40%	50%	60%	70%
Pembrolizumabe+QT	70%	60%	50%	40%	30%

Quadro 32. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente					
Cenário referência	2026	2027	2028	2029	2030
Tepotinibe	0	0	0	0	0
IT + QT	179	180	181	181	182
Cenário base	2026	2027	2028	2029	2030
Tepotinibe	72	90	109	127	146
IT + QT	107	90	72	54	36
PARECERISTAS					
Cenário referência	2026	2027	2028	2029	2030
Tepotinibe em monoterapia	0	0	0	0	0
Pembrolizumabe+QT	204	204	205	206	206
Cenário B – projetado	2026	2027	2028	2029	2030
Tepotinibe em monoterapia	61	82	103	123	144
Pembrolizumabe+QT	143	123	103	82	62

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente

Os PARECERISTAS adotaram um *market share* de 30 a 70% em consonância com a taxa de difusão adotada na análise da UAT 133.

9.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

() Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(x) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente

- A estimativa do PROPONENTE para a duração do tratamento (10,8 meses), baseada em média aritmética simples das medianas de sobrevida livre de progressão de dois estudos distintos (VISION⁹ e KEYNOTE-189¹⁸) é inadequada. Ademais, a justificativa para combinar populações com tratamentos distintos baseia-se no pressuposto de equivalência clínica apoiado em estudo de comparação indireta, retrospectivo (Pecci et al, 2025¹³) que apresenta fragilidades importantes, como análise agrupada de diferentes inibidores de MET e desenho não randomizado.
- Os custos utilizados na AIO do PROPONENTE incluíram componentes como administração do tratamento e terapias subsequentes. Devido à ausência de evidência comparativa direta entre o tepotinibe e a imunoquimioterapia, os PARECERISTAS consideraram que a inclusão de parâmetros relacionados a taxa de progressão e custeio de segunda fase é imprecisa, e pode levar a estimativas inadequadas do impacto orçamentário.
- O PROPONENTE incluiu o custo do teste genético para identificação da mutação no caso-base, mas considerou apenas 10% da população com CPNPC, o que pode subestimar o número real de pacientes elegíveis ao tratamento.

Quadro 33. Resumo dos resultados da AIO

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
Preço da tecnologia	Tepotinibe (60 comprimidos de 250 mg) (PF18%) = R\$ 57.558,58	Adequado	Tepotinibe (60 comprimidos de 250 mg) = R\$ 57.558,58
Impacto por cenário	Atual: sem tepotinibe Acumulado em 5 anos R\$ 858.695.910,11 (média anual R\$ 171.739.182,02) Projetado: com tepotinibe Acumulado em 5 anos R\$ 737.841.778,66 (média anual R\$ 147.568.355,73)	Inadequado	Atual: sem tepotinibe Acumulado em 5 anos R\$ 882.098.737,48 (média anual R\$ 176.419.747,50) Projetado: com tepotinibe (com custo do teste) Acumulado em 5 anos R\$ 669.912.767,96 (média anual R\$ 133.982.553,59)
Impacto incremental	Projetado com tepotinibe Acumulado em 5 anos -R\$ 120.854.131,45 (média anual -R\$ 24.170.826,29)	Inadequado	Projetado com tepotinibe (com custo do teste) Acumulado em 5 anos R\$ -212.185.969,52 (média anual R\$ -42.437.193,90)
Caracterização da incerteza	Não reportado	Adequado	Sem comentários adicionais

Quadro 34. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente		
Custo	Custo	Referência
Tepotinibe	R\$ 57.558,58	Tabela CMED, preço fábrica com ICMS 18%, de abril de 2026.
Pembrolizumabe	R\$ 20.616,76	Tabela CMED, preço fábrica com ICMS 18%, de abril de 2026.
Carboplatina	R\$ 448,83	Tabela CMED, preço fábrica com ICMS 18%, de abril de 2026.
Cisplatina	R\$ 394,57	Tabela CMED, preço fábrica com ICMS 18%, de abril de 2026.
Pemetrexede	R\$ 1.240,45	Tabela CMED, preço fábrica com ICMS 18%, de abril de 2026.

Ácido Fólico, 5 mg	R\$ 15,05	Tabela CMED, preço fábrica com ICMS 18%, de abril de 2026.
Vitamina B12, 1 mg (1000 Mcg)	R\$ 4,37	Tabela CMED, preço fábrica com ICMS 18%, de abril de 2026.
Dexametasona, 4mg	R\$ 38,05	Tabela CMED, preço fábrica com ICMS 18%, de abril de 2026.
Custo de administração		
IT + QT (1º ciclo)	R\$ 994,24	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), valores vigentes a partir de 2023, considerando categoria III
IT + QT (ciclos subsequentes)	R\$ 114,51	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), valores vigentes a partir de 2023, considerando categoria III
Custo médio da terapia subsequente		
Pemetrexede + Platina (após Tepotinibe)	R\$ 85.661,72	Tabela CMED, preço fábrica com ICMS 18%, de abril de 2026.
Docetaxel + Ramucirumabe (após IT + QT)	R\$ 233.941,67	Tabela CMED, preço fábrica com ICMS 18%, de abril de 2026.
Custo médio do teste para mutação do tipo skipping do METex14		
Custo médio do teste “40503852 - ALK - pesquisa de mutação”	R\$ 1.160,00	Painel de dados D-TISS, 2024
Custo médio do procedimento 4.05.03.14-3 Amplificação do material genético (por PCR, PCR em tempo Real, LCR, RT-PCR ou outras técnicas), por primer utilizado, por amostra.	R\$ 1.276,37	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), 2023
PARECERISTAS		
Tepotinibe (250 mg – caixa com 60 comprimidos)	R\$ 57.558,58	Tabela CMED, PF 18% - 06/2026
Pembrolizumabe (100 mg/4 mL - infusão)	R\$ 20.616,76	Tabela CMED, PF 18% - 06/2026
Carboplatina (150 mg - infusão)	R\$ 359,94	Tabela CMED, PF 18% - 06/2026
Cisplatina (1 mg/mL X 100 mL - infusão)	R\$ 394,57	Tabela CMED, PF 18% - 06/2026
Pemetrexede (100 mg - infusão)	R\$ 2.342,10	Tabela CMED, PF 18% - 06/2026
Ácido Fólico (5mg - caixa com 30 comprimidos)	R\$ 35,63	Tabela CMED, PF 18% - 06/2026
Dexametasona (4mg - caixa com 30 comprimidos)	R\$ 38,05	Tabela CMED, PF 18% - 06/2026
Vitamina B12, 1 mg (1000 Mcg - caixa com 30 comprimidos)	R\$ 74,72	Tabela CMED, PF 18% - 06/2026

Teste genético (NSG)	R\$ 1.410,00	D-TISS, 2024 - 06/2026
----------------------	--------------	------------------------

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados	
- Os custos considerados pelo PROPONENTE para o cálculo da AIO incluíram custos de administração, terapias subsequentes e custo do teste genético. As fontes utilizadas incluíram a tabela CMED (PF18%) para o custo dos medicamentos e a Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) de 2023 para o custo médio de administração e do teste genético. Foram utilizados também os dados do painel D-TISS de 2024 para estimar o custo médio do teste genético no caso-base. O PROPONENTE justificou a escolha do custo do teste para mutação ALK com base na proximidade entre as estimativas de incidência dessa mutação e da mutação METex14. - Na reanálise conduzida pelos PARECERISTAS, os custos dos medicamentos foram estimados a partir da média dos preços de fábrica de cada agente terapêutico, conforme registrados na tabela da CMED (junho de 2026), considerando alíquota de ICMS de 18%. Adicionalmente, foram incluídos os custos do teste genético no grupo intervenção, obtidos no painel D-TISS. Foi considerado o custo médio de R\$ 1.410,00 para o ano de 2024, referente ao sequenciamento de nova geração (NGS), independentemente do número de mutações pesquisadas (código 4.05.03.80-1). Diferenças quanto aos parâmetros de custos da UAT 133 e os do presente relatório: - Tanto o PROPONENTE quanto os PARECERISTAS incluíram, no presente relatório, os custos do teste oncogenético para identificação da mutação-alvo.	

Quadro 35. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente		
Período	Cenário Referência	Cenário projetado
2026	R\$ 170.609.814,91	R\$ 154.850.757,25
2027	R\$ 171.205.372,42	R\$ 151.263.698,03
2028	R\$ 171.768.918,08	R\$ 147.620.410,73
2029	R\$ 172.302.869,14	R\$ 143.925.229,80
2030	R\$ 172.808.935,56	R\$ 140.181.682,85

Total	R\$ 858.695.910,11	R\$ 737.841.778,66	
Média anual	R\$ 171.739.182,02	R\$ 147.568.355,73	
PARECERISTAS			
Período	Cenário Referência	Custo do teste	Cenário projetado
2026	R\$ 175.296.593,68	R\$ 4.512.826,28	R\$ 151.838.334,50
2027	R\$ 175.900.403,12	R\$ 4.526.296,48	R\$ 143.003.457,04
2028	R\$ 176.462.011,45	R\$ 4.538.632,20	R\$ 134.072.236,02
2029	R\$ 176.978.998,60	R\$ 4.549.759,04	R\$ 125.049.683,06
2030	R\$ 177.460.730,63	R\$ 4.559.937,31	R\$ 115.949.057,33
Total	R\$ 882.098.737,48	R\$ 22.687.451,31	R\$ 669.912.767,96
Média anual	R\$ 176.419.747,50	R\$ 4.537.490,26	R\$ 133.982.553,59

Comentários sobre o impacto orçamentário total

- As diferenças na análise de impacto orçamentário entre o PROPONENTE e os PARECERISTAS referem-se ao método de cálculo dos custos e da população elegível.
- O PROPONENTE incluiu os custos de administração, terapias subsequentes e do teste genético (10% da população elegível). Já os PARECERISTAS estimaram os custos com base na média dos preços de fábrica da CMED (PF 18%), incluíram o custo do teste genético para toda a população elegível e consideraram apenas os custos de aquisição dos medicamentos para reduzir as incertezas do modelo.
- As diferenças na população elegível decorrem da adoção, pelos PARECERISTAS, de fontes de dados mais recentes e referente ao contexto brasileiro.

Diferenças quanto ao impacto orçamentário total da UAT 133 e os do presente relatório:

- Na UAT 133, o impacto orçamentário total estimado pelo PROPONENTE foi de R\$ 717.745.795,91, enquanto a reanálise dos PARECERISTAS estimou um impacto de R\$ 608.476.319,13. Essa diferença decorreu da não inclusão, pelos PARECERISTAS, dos custos relacionados à segunda linha de tratamento. Essa escolha foi justificada pelos PARECERISTAS em razão das incertezas quanto à eficácia da tecnologia.
- As diferenças entre as estimativas de impacto total do presente relatório e as da UAT 133 decorrem da inclusão dos custos associados ao teste oncogenético, das diferenças nas estimativas da população elegível, da atualização dos preços dos medicamentos e da taxa de difusão adotada pelo PROPONENTE.

Quadro 36. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROPONENTE	
Período	Cenário projetado
2026	-R\$ 15.759.057,66
2027	-R\$ 19.941.674,39
2028	-R\$ 24.148.507,35
2029	-R\$ 28.377.639,34
2030	-R\$ 32.627.252,71
Total	-R\$ 120.854.131,45
Média anual	-R\$ 24.170.826,29
PARECERISTAS	
Período	Cenário projetado com adição do teste
2025	-R\$ 23.458.259,18
2026	-R\$ 32.896.946,07
2027	-R\$ 42.389.775,43
2028	-R\$ 51.929.315,54
2029	-R\$ 61.511.673,30
Total	-R\$ 212.185.969,52
Média anual	-R\$ 42.437.193,90

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental
Diferenças quanto ao impacto orçamentário incremental da UAT 133 e os do presente relatório: - Na UAT 133, o impacto orçamentário incremental estimado pelo PROPONENTE foi de -R\$ 109.269.476,78, enquanto a reanálise dos PARECERISTAS estimou um impacto incremental de -R\$ 137.541.037,85. - As diferenças entre as estimativas de impacto incremental do presente relatório e as da UAT 133 decorrem da inclusão dos custos associados ao teste oncogenético, das diferenças nas estimativas da população elegível, da atualização dos preços dos medicamentos e da taxa de difusão adotada pelo PROPONENTE.

9.3 Discussão e conclusões

Quadro 37. Componentes da discussão e das conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
------------	------------	---------------------

Principais achados	A análise efetuada pelo PROPONENTE estimou uma economia, considerando a introdução do tepotinibe e o custo do teste genético para 10% da população elegível à testagem, na perspectiva da saúde suplementar, de -R\$ 120.854.131,45 (média anual de -R\$ 24.170.826,29) em comparação com a combinação de imunoterapia e quimioterapia, considerando uma difusão do tepotinibe de 40% a 80% e média de população elegível de aproximadamente 181 pacientes no período de cinco anos.	A reanálise realizada pelos PARECERISTAS estimou que a introdução de tepotinibe em monoterapia, em comparação à imunoquimioterapia (esquema pembrolizumabe+pemetrexede +platina) resultaria em uma economia de -R\$ 212.185.969,52 em cinco anos (média anual de -R\$ 42.437.193,90), na perspectiva da saúde suplementar e considerando o custo do teste oncogenético para identificação da mutação na população elegível. A estimativa considerou difusão da tecnologia entre 30% e 70% e uma população média de 205 pacientes elegíveis no período analisado.
Limitações	Não apresentado.	Sem comentários adicionais.
Generalização dos achados Implicações para a prática	Não apresentado.	Sem comentários adicionais.

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
- Além das diferenças já mencionadas, não foram identificadas outras diferenças relevantes entre as conclusões da UAT 133 e as do presente relatório. - Sem comentários adicionais.

9.4 Elementos pós-texto

Quadro 38. Elementos pós-texto

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.

Referências	Adequadas.	Adequado.
-------------	------------	-----------

O *checklist* de análise crítica da AIO apresentada pelo PROPONENTE, bem como a planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA, estão disponíveis em anexos externos.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

10.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 39. Avaliação de outras agências de ATS

Agência	Proponente	Pareceristas
CDA-AMC, Canadá https://www.cda-amc.ca/	Não relatado.	Acesso em: 25/05/2026 Status: Recomendou não reembolsar (setembro, 2022). Indicação: adultos com câncer de pulmão de não pequenas células metastático localmente avançado irressecável (CPNPC) apresentando alterações de supressão do éxon 14 do receptor de tirosina quinase de transição mesenquimal-epitelial (MET). Recomendação final: Não reembolsar Razões para a recomendação: As evidências clínicas revisadas pela CADTH não foram suficientemente robustas para demonstrar se o tratamento com Tepmetko beneficia pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático que apresentam alterações de supressão do éxon 14 do MET. Não se sabe se o Tepmetko levaria a melhores resultados para os pacientes em comparação com os tratamentos atualmente disponíveis. [Tepotinib] CDA
Conitec, Brasil http://conitec.gov.br	Não relatado.	Acesso em: 25/05/2026 Status: Não foi identificada avaliação da Conitec para o medicamento tepotinibe.
NICE, Inglaterra www.nice.org.uk	“[...] Segundo a avaliação realizada pelo NICE, as comparações indiretas de tepotinibe com outros tratamentos, mesmo tendo sido	Acesso em: 25/05/2026 Status: recomendado, dentro do acordo comercial estabelecido (maio, 2022).

	realizadas por dois métodos (MAIC e ITC), obtiveram resultados com incertezas. Por outro lado, as estimativas de custo-efetividade consideradas pelo NICE para as populações de pacientes previamente tratados e sem tratamento prévios ficaram dentro da faixa considerada aceitável em termos de utilização adequada dos recursos do NHS. Portanto, o tepotinibe foi recomendado para ambas as indicações registradas no país (1L e 2L+)^{11,25.} [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 22]	Indicação: adultos com câncer de pulmão de não pequenas células avançado (CPNPC) com alterações de supressão de METex14. Recomendação final: o tepotinibe é recomendado, dentro de sua autorização de comercialização, como uma opção para o tratamento de CPNPC com alterações de supressão de METex14 em adultos, somente se a empresa fornece tepotinibe em concordância com o acordo comercial. [Tepotinib NICE]
PBAC, Austrália https://pbac.pbs.gov.au/	“[...] O PBAC considerou que, apesar das incertezas associadas às comparações indiretas apresentadas na submissão, no geral, o tepotinibe provavelmente forneceria resultados de saúde semelhantes ao esquema pembrolizumabe + quimioterapia na população proposta¹³. [...] O PBAC deferiu a recomendação para incluir o tepotinibe no PBS para a indicação linha agnóstica (ou seja, independentemente da linha terapêutica) para pacientes com CPNPC em estádios IIIB e IV com um performance-status ECOG/OMS de 0 a 2¹³.” [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, páginas 22-23]	Acesso em: 25/05/2026 Status: Decisão sobre a recomendação final adiada (novembro, 2021) O PBAC adiou a formulação de uma recomendação para listar o tepotinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células em estágio localmente avançado ou metastático estágio IV que tenham evidência de uma alteração no gene do proto-oncogene MET, receptor de tirosina quinase (MET) que causa o salto do éxon 14 (METex14). O PBAC está aguardando o parecer do MSAC sobre o financiamento do teste codependente para METex14. O PBAC considerou provável que o tepotinibe tenha desfechos semelhantes ao pembrolizumabe associado à quimioterapia, sendo aceitavelmente a análise de custo-minimização, mas recomendou um acordo de compartilhamento de riscos devido às incertezas das comparações indiretas e das premissas da análise.

		[Tepotinib PBAC]
SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home	“[...] Os resultados da análise de custo-utilidade realizada posicionaram tepotinibe como uma terapia dominante frente à quimio-imunoterapia ou à imunoterapia em monoterapia para tratamento de primeira linha em pacientes com a mutação METex14. Tepotinibe foi recomendado para incorporação de acordo com sua aprovação regulatória no país.²⁴” [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000356_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 23]	Acesso em: 25/05/2026 Status: aprovado para uso no NHS Escócia (julho, 2021) Indicação: adultos com câncer de pulmão de não pequenas células avançado (CPNPC) apresentando alterações de supressão do éxon 14 do gene do fator de transição mesenquimal-epitelial (METex14). A recomendação da SMC aplica-se apenas no contexto de um esquema de acesso ao paciente (PAS) do NHS Escócia aprovado que entregue os resultados de custo-efetividade nos quais a decisão foi baseada, ou um preço de lista/PAS equivalente ou inferior. [Tepotinib SMC]
HAS, França Haute Autorité de Santé - Home (has-sante.fr)	Não relatado.	Acesso em: 25/05/2026 Status: Não foi identificada avaliação da HAS para o medicamento tepotinibe.

CDA-AMC: [Canada's Drug Agency](#); Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium; HAS: The French National Authority for Health (Haute Autorité de santé).

10.2 Considerações sobre a implementação

Em caso de eventual incorporação do tepotinibe em monoterapia para o tratamento de adultos com CPNPC, avançado, portadores de mutação METex14, torna-se necessária a realização prévia de teste genético (por método validado em amostra de tecido ou plasma) como critério para início da terapêutica.

10.3. Conclusões

Esse Relatório de Análise Crítica (RAC) identificou um ensaio clínico fase II (VISION⁹), sem grupo comparador e com alto risco de viés, avaliando o tepotinibe em monoterapia para o tratamento de adultos com CPNPC avançado com mutação METex14 e sem tratamento prévio.

Há incertezas (evidência de certeza muito baixa) sobre os efeitos do tepotinibe quanto aos desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave, frequência de participantes com pelo menos um evento adverso, taxa de resposta e qualidade de vida.

Os resultados de eficácia e segurança descritos neste relatório corroboram os achados da UAT 133. Não foram identificadas alterações relevantes nos desfechos, apesar da atualização das estimativas pontuais em alguns deles. A conclusão dos PARECERISTAS permaneceu a mesma em ambos os relatórios, principalmente porque o estudo VISION⁹ continuou sendo a principal fonte de evidência da análise. Esse estudo apresenta limitações metodológicas relevantes, incluindo o delineamento não randomizado e a ausência de grupo comparador (estudo braço único). A nova análise da tecnologia tepotinibe, apesar de incorporar dados atualizados do estudo VISION⁹, não modificou as principais conclusões previamente estabelecidas na UAT 133.

O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-minimização sob a perspectiva da saúde suplementar comparando o tepotinibe com imunoterapia combinada à quimioterapia que concluiu que a utilização do tepotinibe é compatível com uma economia de recursos média de -R\$ 229.194,86 por paciente tratado.

A análise apresentada pelo PROPONENTE apresenta limitações metodológicas, apontadas pelos PARECERISTAS, que restringem a generalização dos resultados. Apesar da economia estimada, identificaram-se incertezas relevantes, notadamente o pressuposto de equivalência clínica entre as tecnologias comparadas. Essa premissa não foi suficientemente demonstrada, tendo sido baseada em evidências indiretas de efetividade com múltiplas limitações, entre elas, a ausência do status mutacional METex14 no grupo comparador da MAIC de Vioix et al, 2022¹¹, o que torna as populações não inteiramente comparáveis. Dessa forma, a estimativa de economia é inteiramente dependente dessa premissa não comprovada, comprometendo a robustez da análise. Essas limitações da avaliação econômica também foram destacadas na UAT 133, especialmente em relação à adoção do modelo de custo-minimização e à ausência de evidências robustas que permitam comparações diretas entre as terapias.

A reanálise realizada pelos PARECERISTAS estimou que a introdução de tepotinibe em monoterapia, em comparação à imunoquimioterapia (esquema pembrolizumabe+pemetrexede +platina) resultaria em uma economia de -R\$ 212.185.969,52 em cinco anos (média anual de -R\$ 42.437.193,90), na

perspectiva da saúde suplementar e considerando o custo do teste oncogenético para identificação da mutação na população elegível. A estimativa considerou difusão da tecnologia entre 30% e 70% e uma população média de 205 pacientes elegíveis no período analisado.

A análise de impacto orçamentário apresentada pelo PROPONENTE foi considerada inadequada pelos PARECERISTAS devido a limitações metodológicas relacionadas principalmente ao cálculo dos custos. O PROPONENTE incluiu os custos de administração, terapias subsequentes e do teste genético para apenas 10% da população elegível no caso-base, decisão que fragiliza a estimativa e pode subestimar o custo real da estratégia diagnóstica. Além disso, diante da ausência de evidência comparativa direta entre tepotinibe e imunoquimioterapia, os PARECERISTAS consideraram que a inclusão de parâmetros relacionados à taxa de progressão e aos custos de segunda linha é imprecisa, podendo gerar estimativas inadequadas do impacto orçamentário. As diferenças entre as estimativas de impacto orçamentário do presente relatório e as da UAT 133 decorrem da inclusão dos custos associados ao teste oncogenético para detecção da mutação METex14, das diferenças nas estimativas da população elegível, da atualização dos preços dos medicamentos e da taxa de difusão adotada pelo PROPONENTE.

11. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
5. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula do medicamento Tepmetko (tepotinibe). Brasília: ANVISA; [data de regularização 28/06/2021]. Processo nº 25351997435202063. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1518116?numeroProcesso=25351997435202063>
6. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al, editor(s). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Disponível em: www.cochrane.org/handbook.

7. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
8. NCT06908993. Tepotinib vs Standard Treatment in Patients With Advanced MET Exon 14 Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated (COMET). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06908993?tab=results>
9. **VISION (n=76)**
 - a. Ahn MJ, Kato T, Yang JH, Sakai H, Morise M, Chen YM, et al. P2.11-02 Tepotinib in Asian Patients with MET exon 14 Skipping Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Long-term Follow-up From VISION. J Thorac Oncol. 2023 Nov;18(11):S360.
 - b. Bestvina CM, Patel JD, Le X, Veillon R, Anderson I, Demedts I, et al. Intracranial activity of tepotinib in patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC enrolled in VISION. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2022 Feb 1;112(2):e14-5.
 - c. Cui W, Brown N, Brown V, Bulusu R, Denton A, Evans J, et al. Tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC: results from the VISION study and local UK experience. Lung Cancer. 2022;165:S38-S39.
 - d. Felip E, Ferrara R, Veillon R, Le X, Smit EF, Mazieres J, et al. P3.12.40 Safety and Patient-Reported Outcomes With Tepotinib in Patients With METex14 Skipping NSCLC: ≥3-Years Follow-Up of VISION. J Thorac Oncol. 2025 Oct;20(10):S483-4.
 - e. Felip E, Garassino MC, Sakai H, Le X, Veillon R, Smit E, et al. P45.03 Tepotinib in Patients with MET exon 14 (METex14) Skipping NSCLC as Identified by Liquid (LBx) or Tissue (TBx) biopsy. J Thorac Oncol. 2021;16:S1085.
 - f. Felip E, Horn L, Patel JD, Sakai H, Scheele J, Bruns R, et al. Tepotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring MET exon 14-skipping mutations: phase II trial. J Clin Oncol. 2018 May 20;36(15_suppl):9016.
 - g. Felip E, Sakai H, Patel J, Horn L, Veillon R, Griesinger F, et al. OA12.01 phase II data for the MET inhibitor tepotinib in patients with advanced NSCLC and MET exon 14-skipping mutations. J Thorac Oncol. 2018 Oct;13(10):S347.
 - h. Felip E, Veillon R, Viteri S, Scheele J, Bruns R, Paik PK. Phase II trial of the c-Met inhibitor tepotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring MET exon 14-

skipping mutations. In: Molecular Cancer Therapeutics. Vol. 17, No. 1. Philadelphia (PA): Amer Assoc Cancer Research; 2018.

- i. Garassino MS, Le X, Kowalski DM, et al. 1347P Health-related quality of life (HRQoL) in patients (pts) with NSCLC harboring MET exon 14 skipping (METex14) treated with tepotinib. Ann Oncol. 2020;31(Suppl 4):S864. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.1661
- j. Garassino MC, Felip E, Sakai H, Le X, Veillon R, Smit EF, et al. 1254P Efficacy and safety of tepotinib in patients (pts) with advanced age: VISION subgroup analysis of pts with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. Ann Oncol. 2021 Sep;32:S984-5.
- k. Garassino M, Le X, Kowalski D, Migliorino M, Senellert H, Pradera J, et al. MO01.45 Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with NSCLC Harboring MET Exon 14 Skipping (METex14) Treated with Tepotinib. J Thorac Oncol. 2021;16:S35.
- l. Garassino MC, Le X, Lam WT, Felip E, Sakai H, Veillon R, et al. Tepotinib efficacy and safety in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. Cancer Res. 2022;82.
- m. Garassino MC, Thomas M, Felip E, Sakai H, Le X, Veillon R, et al. PPD02.03 Tepotinib in Patients with MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC: Analysis of All Patients From VISION Cohorts A and C. J Thorac Oncol. 2023 Mar;18(3):e7-8.
- n. Gasking S, Felip E, Ferrara R, Veillon R, Le X, Smit EF, et al. Safety and Patient-Reported Outcomes With Tepotinib in Patients With METex14 Skipping NSCLC: ≥3-Year Follow-Up of VISION. Asia-Pac J Clin Oncol. 2025;21(Suppl 4):212-3.
- o. Gasking S, Griesinger F, Ferrara R, Felip E, Smit EF, Veillon R, et al. Long-Term Outcomes With Tepotinib for Clinically Relevant Subgroups of Patients With MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC in the VISION Study: A ≥3-Year Follow-Up. Asia-Pac J Clin Oncol. 2025;21(Suppl 4):213-4.
- p. Gasking S, Mazieres J, Veillon R, Cortot AB, Ferrara R, Felip E, et al. Tepotinib in Patients With MET Exon 14 (METex14) Skipping Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) From the VISION Study: ≥3-Year Follow-Up Outcomes. Asia-Pac J Clin Oncol. 2025;21(Suppl 4):212.
- q. Gasking S, Reinmuth N, Mazieres J, Popat S, Paz-Ares L, Hook E, et al. Health-related quality of life (HRQoL) with tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping

- non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain, liver, adrenal or bone metastases in the phase II VISION trial. *Asia-Pac J Clin Oncol.* 2024;20(Suppl 3):132-3.
- r. Gasking S, Viteri S, Felip E, Smit EF, Veillon R, Le X, et al. 435 - Treatment Sequencing of Tepotinib in Patients With MET Exon 14 (METex14) Skipping Non-Small Lung Cancer (NSCLC): Outcomes From ≥ 3 Years Follow-Up of the VISION Study. In: Poster Abstracts. *Asia-Pac J Clin Oncol.* 2025;21(Suppl S1):201-376. doi: 10.1111/ajco.70024
 - s. Griesinger F, Felip E, Smit EF, Veillon R, Raskin J, Thomas M, et al. 24P Tepotinib in patients with MET exon 14 skipping NSCLC: Efficacy and safety by line of therapy. *Ann Oncol.* 2022;33:S40-S41.
 - t. Griesinger F, Thomas M, Reinmuth N, Wermke M, Overbeck T, Alt J, et al. Tepotinib in patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim analysis of VISION Cohorts A and C. *Oncol Res Treat.* 2022;45:153.
 - u. Griesinger F, Garassino MC, Felip E, Sakai H, Le X, Veillon R, et al. 34P Treatment sequencing in the VISION study of tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2023;18:S60-S61.
 - v. Griesinger F, Garassino M, Felip E, Sakai H, Le X, Veillon R, et al. PP01.83 Treatment Sequencing in the VISION Study of Tepotinib in Patients with MET exon 14 (METex14) Skipping NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2024 Jul;19(7):e37-8.
 - w. Hook E, Vioix H, Batteson R, McLean T, Hatswell A. PCR153 A Comparison of Utility Values Generated Using Different Methods From the Phase II Vision Trial of Tepotinib for Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring MET Exon 14 (METex14) Skipping. *Value Health.* 2022;25:S420.
 - x. Itchins M, Thomas M, Garassino M, Felip E, Sakai H, Le X, et al. Tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC: Analysis of all patients from VISION Cohorts A and C. *Asia-Pac J Clin Oncol.* 2022;18:160-162.
 - y. Itchins M, Thomas M, Garassino M, Felip E, Sakai H, Le X, et al. Tepotinib in patients with MET exon 14 skipping NSCLC: Analysis of all patients from VISION Cohorts A and C. *Respirology.* 2023;28:31-32.

- z. Kato T, Yang JC, Ahn MJ, Sakai H, Morise M, Chen YM, et al. Efficacy and safety of tepotinib in Asian patients with advanced NSCLC with MET exon 14 skipping enrolled in VISION. *Br J Cancer*. 2024 Jun;130(10):1679-1686. doi: 10.1038/s41416-024-02615-9
- aa. Kato T, Yang JC, Ahn MJ, Sakai H, Morise M, Chen YM, et al. Tepotinib in Asian patients with advanced NSCLC with MET exon 14 (MET ex14) skipping. *J Clin Oncol*. 40, 9120(2022); Number 16_suppl. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9120
- bb. Leighl N, Bestvina C, Patel J, Le X, Veillon R, Anderson I, et al. SYST-06 Intracranial Activity of Tepotinib in Patients With MET Exon 14 (METex14) Skipping Nsclc Enrolled In VISION. *Neuro-Oncology Advances*. 2022 Aug;4(Supplement_1):i22.
- cc. Le X, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Primary efficacy and biomarker analyses from the VISION study of tepotinib in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) with MET ex14 skipping. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):9556. doi: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.9556
- dd. Le X, Garassino MC, Ahn MJ, Felip E, Cortot AB, Sakai H, et al. PPD01.01 ctDNA Dynamics, Prognostic Markers and Resistance Mechanisms in Tepotinib-treated MET exon 14 (METex14) Skipping NSCLC in the VISION Trial. *J Thorac Oncol*. 2024 Jul;19(7):e4.
- ee. Le X, Garassino MC, Ahn MJ, Felip E, Cortot AB, Sakai H, et al. OA21.06 ctDNA dynamics, prognostic markers and resistance mechanisms in tepotinib-treated METex14 skipping NSCLC in the VISION trial. *J Thorac Oncol*. 2023 Nov;18(11):S94-5.
- ff. Le X, Sakai H, Felip E, Veillon R, Garassino MC, Raskin J, 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 Mar 15;28(6):1117-1126. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2733
- gg. Mazieres J, Paik P, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot A, et al. OA05.03 Tepotinib in Patients with Advanced NSCLC with MET Exon 14 (METex14) Skipping: Overall Efficacy Results from VISION Cohort A. *J Thorac Oncol*. 2021;16:S5.

- hh. Mazieres J, Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, et al. Tepotinib in patients (pts) with advanced NSCLC with MET exon 14 (METex14) skipping: Overall efficacy results from VISION cohort A. *Ann Oncol.* 2020;31:S828-S829.
- ii. Mazieres J, Paik PK, Garassino MC, Le X, Sakai H, Veillon R, et al. Tepotinib Treatment in Patients With MET Exon 14-Skipping Non-Small Cell Lung Cancer: Long-term Follow-up of the VISION Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023 Sep 1;9(9):1260-1266. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.1962. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2023 Sep 1;9(9):1300. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.2810
- jj. Mazieres J, Veillon R, Cortot A, Ferrara R, Felip E, Garassino M, et al. 81P: Tepotinib in patients (pts) with METexon 14 (METex14) skipping non-small cell lung cancer (NSCLC) from the VISION study: $\geq$ 3-year follow-up outcomes. *J Thorac Oncol.* 2025 Mar;20(3):S59-60.
- kk. Morise M, Kato T, Matsumoto S, Inoue T, Sakamoto T, Tokito T, et al. Long-term experience with tepotinib in Japanese patients with MET exon 14 skipping NSCLC from the Phase II VISION study. *Cancer Sci.* 2024 Apr;115(4):1296-1305. doi: 10.1111/cas.16107
- ll. Morise M, Sakai H, Kato T, Matsumoto S, Kumagai T, Sakamoto T, et al. O13-4 Efficacy and intracranial activity of tepotinib in Japanese patients with MET exon 14 skipping (METex14) NSCLC (VISION). *Ann Oncol.* 2022;33:S475.
- mm. Morise M, Sakai H, Veillon R, Le X, Felip E, Garassino MC, et al. O13-4 Tepotinib safety in MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC: Updated results from the VISION trial. *Ann Oncol.* 2021;32:S291.
- nn. Paik PK, Felip E, Veillon R, Scheele J, Bruns R. Phase II trial of the c-Met inhibitor tepotinib in advanced lung adenocarcinoma with MET exon 14 skipping mutations. *J Clin Oncol.* 2017;35(15).
- oo. Paik P, Sakai H, Bruns R, Scheele J, Straub J, Felip E. OA06 Tepotinib in Non-Small Cell Lung Cancer with MET Exon 14-Skipping Mutations or MET Amplification: a Phase 2 Trial in Progress. *J Thorac Oncol.* 2018 Dec;13(12):S1046.

- pp. Paik P, Cortot A, Felip E, Sakai H, Mazieres J, Horn L, et al. A phase II trial of tepotinib in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring MET alterations: The VISION study. *Ann Oncol.* 2019 Apr;30:ii66.
- qq. Paik PK, Veillon R, Cortot AB, Felip E, Sakai H, Mazieres J, et al. Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with MET ex14 mutations. *J Clin Oncol.* 2019;37:9005. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9005
- rr. Park K, Felip E, Veillon R, Cortot A, Mazieres J, Sakai H, et al. Tepotinib in NSCLC patients harboring METex14 skipping: Cohort A of phase II VISION study. *Ann Oncol.* 2019 Nov;30:ix22-3.
- ss. 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 Sep 3;383(10):931-943. doi: 10.1056/NEJMoa2004407
- tt. Paik PK, Horn L, Kowalski DM, Patel JD, Griesinger F, Han JY, et al. Tepotinib in patients (pts) with NSCLC with MET exon 14 (MET ex14) skipping: Health-related quality of life (HRQoL). *J Clin Oncol.* 2020;38(15_suppl):9575. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9575
- uu. Paik P, Sakai H, Felip E, Veillon R, Garassino MC, Raskin J, et al. MA11.05 Tepotinib in Patients with MET exon 14 (METex14) Skipping Advanced NSCLC: Updated Efficacy Results from VISION Cohort A. *J Thorac Oncol.* 2021;16:S174.
- vv. Paik PK, Veillon R, Felip E, Cortot A, Sakai H, Mazieres J, et al. METex14 ctDNA dynamics & resistance mechanisms detected in liquid biopsy (LBx) from patients (pts) with METex14 skipping NSCLC treated with tepotinib. *J Clin Oncol.* 2021;39.
- ww. Paik PK, Yang M, Knowles E, Hatswell A, Vioix H, Liu FX. U.S. Health utility in advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC) patients harboring MET exon 14 (METex14) skipping mutations treated with tepotinib. *J Clin Oncol.* 2021;39.
- xx. Paik PK, Garassino MC, Le X, Thomas M, Sakai H, Veillon R, et al. Long-term outcomes of tepotinib in patients with MET exon 14 skipping NSCLC from the VISION study. *J Clin Oncol.* 2023;41(16_suppl):9060. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9060

- yy. Patel JD, Le X, Veillon R, Anderson IC, Bestvina CM, Demedts I, et al. Intracranial activity of tepotinib in patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC enrolled in VISION. *J Clin Oncol*. 2021;39.
- zz. Reinmuth N, Popat S, Paz-Ares L, Knowles E, Hatswell A, McLean T, et al. 1255P Health utility with tepotinib in patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2021;32:S985-S986.
- aaa. Reinmuth N, Mazieres J, Popat S, Paz-Ares LG, Hook ES, Hatswell A, et al. Health-related quality of life (HRQoL) with tepotinib in patients with MET exon 14 (MET ex14) skipping non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain, liver, adrenal, or bone metastases in the phase II VISION trial. *J Clin Oncol*. 42, 8575(2024); Number 16_suppl; doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8575
- bbb. Rolfo CD, O'Brate Grupp AM, Menzel C, Bruns R, Juraeva D, Stroh C, et al. 1382P Liquid biopsies (LBx) and tissue biopsies (TBx) for identifying MET exon 14 (METex14) skipping in advanced NSCLC: Analyses from the phase II VISION study of tepotinib. *Ann Oncol*. 2023;34:S793.
- ccc. Rolfo C, O'Brate A, Menzel C, Bruns R, Juraeva D, Stroh C, et al. Liquid and Tissue Biopsies for Identifying MET Exon 14 Skipping NSCLC: Analyses from the Phase II VISION Study of Tepotinib. *Clin Cancer Res*. 2025 Jul 1;31(13):2675-2684. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-4097
- ddd. Sakai H, Felip E, Cortot AB, Veillon R, Griesinger F, Patel J, et al. Tepotinib in patients with advanced non-small lung cancer (NSCLC) and MET exon 14-skipping mutations: phase II data. *Ann Oncol*. 2018 Nov;29:ix152.
- eee. Sakai H, Veillon R, Cortot AB, Felip E, Mazieres J, Morise M, et al. Tepotinib in NSCLC patients with METex14 mutations: interim results from the phase II VISION study. *Ann Oncol*. 2019;30:vi108-vi109.
- fff. Sakai H, Morise M, Kato T, Matsumoto S, Sakamoto T, Kumagai T, et al. Tepotinib in patients with NSCLC harbouring MET exon 14 skipping: Japanese subset analysis from the Phase II VISION study. *Jpn J Clin Oncol*. 2021 Aug 1;51(8):1261-1268. doi: 10.1093/jjco/hyab072

- ggg. Sakai H, Morise M, Felip E, Veillon R, Garassino MC, Raskin J, et al. O13-3 Tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping advanced NSCLC: Updated efficacy results from VISION cohort A. *Ann Oncol.* 2021;32:S290.
- hhh. Scherz A, Felip E, Garassino M, Sakai H, Le X, Veillon R, et al. Tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. *Swiss Med Wkly.* 2021;151:36S.
- iii. Scherz A, Sakai H, Le X, Felip E, Veillon R, Garassino MC, et al. Tepotinib in patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC: Efficacy results from all pts enrolled in VISION cohort A. *J Thorac Oncol.* 2021;16:S783-S784.
- jjj. Smit EF, Garassino MC, Felip E, Sakai H, Le X, Veillon R, et al. Tepotinib outcomes according to prior therapies in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. *Ann Oncol.* 2022;33:S1002-S1003.
- kkk. Thomas M, Garassino M, Felip E, Sakai H, Le X, Veillon R, et al. OA03.05 Tepotinib in Patients with MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC: Primary Analysis of the Confirmatory VISION Cohort C. *J Thorac Oncol.* 2022;17:S9-S10.
- III. Thomas M, Reinmuth N, Wermke M, Griesinger F, Overbeck T, Alt J, et al. Tepotinib in patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC: Efficacy results from all pts enrolled in VISION Cohort A. *Oncol Res Treat.* 2021;44:108-109.
- mmm. Veillon R, Sakai H, Le X, Felip E, Garassino MC, Cortot A, et al. FP14.09 Tepotinib Safety in MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC: Updated Results from the VISION Trial. *J Thorac Oncol.* 2021;16:S231.
- nnn. Veillon R, Sakai H, Le X, Felip E, Cortot AB, Smit EF, et al. Safety of Tepotinib in Patients With MET Exon 14 Skipping NSCLC and Recommendations for Management. *Clin Lung Cancer.* 2022 Jun;23(4):320-332. doi: 10.1016/j.clcc.2022.03.002
- ooo. Viteri S, Felip E, Griesinger F, Garassino MC, Sakai H, Le X, et al. 1380P Treatment (Tx) sequencing with tepotinib in previously treated patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC in the VISION trial. *Ann Oncol.* 2023;34:S791-S792.
- ppp. Wermke M, Griesinger F, Thomas M, Reinmuth N, Overbeck T, Alt J, et al. Tepotinib-Behandlung von Patienten mit Skipping-Mutation im Exon 14 des MET-Gens (METex14) beim nicht-kleinzelligem Lungen-Karzinom: Interim-Analyse der VISION-

- Kohorten A (Primäranalyse) und C (konfirmatorische Analyse). *Oncol Res Treat.* 2022;45(Suppl 2):54-5.
- qqq. Yang JH, Le X, Cho BC, Han JY, Morise M, Chen YM, et al. 383MO Tepotinib in Asian patients (pts) with advanced NSCLC with MET exon 14 (METex14) skipping. *Ann Oncol.* 2020 Nov;31:S1390-1.
- rrr. Yang JH, Ahn MJ, Sakai H, Morise M, Kato T, Chen YM, et al. 25P Tepotinib in Asian patients with advanced NSCLC with MET exon 14 (METex14) skipping. *Ann Oncol.* 2022 Apr;33:S41-2.
- sss. Yang JH, Kato T, Ahn MJ, Sakai H, Morise M, Chen YM, et al. 321MO Tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC: Results from all Asian patients in VISION. *Ann Oncol.* 2022 Nov;33:S1565.
- ttt. Yang M, Vioix H, Hook ES, Hatswell AJ, Batteson RL, Gaumond BR, et al. Health utility analysis of tepotinib in patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 skipping. *Value Health.* 2023 Aug;26(8):1155-63.
- uuu. Yang JH, Morise M, Ahn MJ, Kato T, Zhao J, Chen YM, et al. 992P Long-term outcomes in Asian patients with MET exon 14 skipping NSCLC receiving tepotinib in the VISION study: ≥ 3-year follow-up data. *Ann Oncol.* 2025 Dec;36:S2121-2.
- vvv. EudraCT2015-005696-24. A Phase II single-arm trial to investigate tepotinib in stage IIIB/IV adenocarcinoma of the lung with MET exon 14 (METex14) skipping alterations after failure of at least one prior active therapy, including a platinum-doublet-containing regimen - Project blue. EU Clinical Trials Register. European Union; 2016. Disponível em: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005696-24
- www. NCT02864992. Tepotinib Phase II in NSCLC Harboring MET Alterations (VISION). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02864992>
- xxx. JRCT2080223315. A Phase II single-arm trial to investigate tepotinib in advanced (Stage IIIB/IV) non-small cell lung cancer with MET exon 14 (METex14) skipping alterations or MET amplification (VISION). National Institute of Public Health (Tokyo). 2016 Oct 12. Disponível em: <https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2080223315>

10. Christopoulos P, Ekman S, Guisier F, Ho C, Blasi M, Kuon JB, et al. 1381P TOGETHER: Pooled real-world datasets of METex14 skipping NSCLC and adjusted comparison of upfront (chemo-)immunotherapy with tepotinib from VISION. *Ann Oncol.* 2023 Oct;34(Suppl 2):S792-S793. doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.2414
11. Vioix H, Hatswell A, McLean T, Day C, Batteson R, Hook E, et al. CO94 Tepotinib Compared With Chemoimmunotherapy in First-Line Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of VISION in MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC and KEYNOTE-189 in Wild-type NSCLC. *Value Health.* 2022 Dec;25(12 Suppl):S36. doi: 10.1016/j.jval.2022.09.173
12. Mazieres J, Vioix H, Pfeiffer BM, Campden RI, Chen Z, Heeg B, Cortot AB. MET Exon 14 Skipping in NSCLC: A Systematic Literature Review of Epidemiology, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Clin Lung Cancer.* 2023 Sep;24(6):483-497. doi: 10.1016/j.clcc.2023.06.008.
13. Pecci F, Li H, Di Federico A, Wu J, Chen H, Gariazzo E, Mantuano F, et al. First-Line MET Tyrosine Kinase Inhibitors versus Immunotherapy ± Chemotherapy for Patients with MET Exon 14 Skipping Mutant Metastatic NSCLC. *Clin Cancer Res.* 2025 Nov 14;31(22):4802-4813. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-25-1735.
14. Wei S, Zhang L, Liu C, Qi X. Real-world safety of Tepotinib: Insights from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *PLoS One.* 2025 Dec 18;20(12):e0339005. doi: 10.1371/journal.pone.0339005.
15. Maringwa JT, Quinten C, King M, Ringash J, Osoba D, Coens C, et al; EORTC PROBE project and the Lung Cancer Group. Minimal important differences for interpreting health-related quality of life scores from the EORTC QLQ-C30 in lung cancer patients participating in randomized controlled trials. *Support Care Cancer.* 2011 Nov;19(11):1753-60. doi: 10.1007/s00520-010-1016-5.
16. Dirnberger F, Wang J, King-Kallimanis B, Cocks K, Skingley G, Clarke N, et al. Derivation of Meaningful Change Thresholds for European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 and QLQ-LC13 in Patients With Small-Cell Lung Cancer. *Value Health.* 2026 Feb;29(2):223-232. doi: 10.1016/j.jval.2025.09.011.
17. Bourke S, Bennett B, Oluboyede Y, Li T, Longworth L, O'Sullivan SB, et al. Estimating the minimally important difference for the EQ-5D-5L and EORTC QLQ-C30 in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2024 Sep 20;22(1):81. doi: 10.1186/s12955-024-02294-3.

18. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078-2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005.
19. Jiang T, Youn B, Paradis AD, Beckerman R, Barnieh L, Johnson NB. A Critical Appraisal of Matching-Adjusted Indirect Comparisons in Spinal Muscular Atrophy. *Adv Ther*. 2023 Jul;40(7):2985-3005. doi: 10.1007/s12325-023-02520-2.
20. Whiting P, Savović J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al; ROBIS group. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016 Jan;69:225-34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.06.005.
21. Higgins JPT, Morgan RL, Rooney AA, Taylor KW, Thayer KA, Silva RA, et al. A tool to assess risk of bias in non-randomized follow-up studies of exposure effects (ROBINS-E). *Environ Int*. 2024 Apr;186:108602. doi: 10.1016/j.envint.2024.108602.

Referências da avaliação econômica em saúde

22. Westerink L, Wolters S, Zhou G, Postma A, Boersma C, van Boven JFM, Postma MJ. Trends in NICE technology appraisals of non-small cell lung cancer drugs over the last decade. *Eur J Health Econ*. 2025 Apr;26(3):455-471. doi: 10.1007/s10198-024-01711-0.
23. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos: pulmão não-pequenas células: doença avançada. São Paulo: SBOC; 2026 [citado 2026 jun. 9]. Disponível em: <https://sboc.org.br/wp-content/uploads/2026/01/Pulmao-nao-pequenas-celulas-doenca-avancada.pdf>
24. Riely GJ, Wood DE, Aisner DL, Axtell AL, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2026 Apr;24(4):e260017. doi: 10.6004/jnccn.2026.0017.

Referências da avaliação de impacto orçamentário

25. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2026: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2026. 170 p. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/17914>
26. Costa GJ, Mello MJG, Bergmann A, Ferreira CG, Thuler LCS. Tumor-node-metastasis staging and treatment patterns of 73,167 patients with lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2020 Jan 20;46(1):e20180251. doi: 10.1590/1806-3713/e20180251.

27. Socinski MA, Pennell NA, Davies KD. MET Exon 14 Skipping Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Biology, Clinical Outcomes, and Testing Considerations. JCO Precis Oncol. 2021 Apr 13;5:PO.20.00516. doi: 10.1200/PO.20.00516.
28. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2020 May 10;38(14):1505-1517. doi: 10.1200/JCO.19.03136.

Apêndice I. Avaliação do risco de viés, ferramenta RoB 2.0 da Cochrane.

- Desfecho: Sobrevida Global

Pergunta sinalizadora	VISION (Paik, 2020 ^{9ss} , Mazieres, 2023 ⁹ⁱⁱ , Mazieres, 2025 ^{9ij} e Gasking, 2025 ^{9r})
Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização	
1.1 A sequência de randomização foi randômica?	Não aplicável Citação: “ <i>phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial</i> ” (Mazieres, 2023 ⁹ⁱⁱ , p. 2) Justificativa: estudo de braço único.
1.2 Houve sigilo da sequência de randomização até que os participantes fossem recrutados e alocados para suas intervenções?	Não aplicável Citação: “ <i>phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial</i> ” (Mazieres, 2023 ⁹ⁱⁱ , p. 2) Justificativa: estudo de braço único.
1.3 As diferenças no início do estudo entre os grupos sugerem que houve algum problema com o processo de randomização?	Não aplicável Justificativa: estudo braço único.
Julgamento do risco de viés	Alto risco
Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções planejadas	
2.1 Os participantes estavam cientes da intervenção que lhes foi designada durante o estudo?	Sim Citação: “ <i>phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial</i> ” (Mazieres, 2023 ⁹ⁱⁱ , p. 2) Justificativa: apesar de ser um estudo <i>open label</i> , o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
2.2 Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção designada aos participantes durante o estudo?	Sim Citação: “ <i>phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial</i> ” (Mazieres, 2023 ⁹ⁱⁱ , p. 2) Justificativa: apesar de ser um estudo <i>open label</i> , o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
2.3 [Se aplicável:] Se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: As intervenções ocorridas fora do protocolo foram equilibradas entre os grupos?	Não Citação: “ <i>The study aims to assess the antitumor activity and side-effect profile of 500 mg of tepotinib given orally once daily until disease progression, consent withdrawal, or adverse events leading to discontinuation.</i> ” (Paik, 2020 ^{9ss} , p. 3) Justificativa: Alterações na intervenção foram consistentes com o protocolo do ensaio clínico.
2.4. [Se aplicável:] Houve falhas na implementação da intervenção que poderiam ter afetado o resultado?	Não aplicável

2.5. [Se aplicável:] Houve não adesão ao regime de intervenção designado que poderia ter afetado os resultados dos participantes?	Não aplicável
2.6. Se N/PN/NI para 2.3, ou Y/PY/NI para 2.4 ou 2.5: Foi usada uma análise apropriada para estimar o efeito da adesão à intervenção?	Não aplicável
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 3: Viés devido à ausência de dados do desfecho	
3.1 Os dados para esse desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, participantes randomizados?	Provavelmente sim Justificativa: de acordo com os dados do resumo Mazieres, 2025 ⁹ⁱⁱ , os 164 participantes em primeira linha contribuíram com dados para este desfecho.
3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi enviesado por dados faltantes de desfechos?	-
3.3 Se N/PN para 3.2: A ausência do dado pode estar relacionada ao seu valor real?	-
3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a ausência do dado dependa do seu valor real?	-
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 4: Risco de viés devido a mensuração do desfecho	
4.1 O método de medição do desfecho foi inadequado?	Não Justificativa: desfecho objetivo que avaliou a presença ou não do evento.
4.2 A medição ou apuração do desfecho poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Não aplicável Justificativa: estudo braço único.
4.3 Se N/PN/NI para 4.1 e 4.2: Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim Citação: “ <i>phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial</i> ” (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: apesar de ser um estudo <i>open label</i> , o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento dos avaliadores do desfecho.

4.4 Se Y/PY/NI para 4.3: A avaliação do desfecho poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?		Não Justificativa: desfecho objetivo que avaliou a presença ou não do evento.
4.5 Se Y/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do desfecho tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?		-
Julgamento do risco de viés		Baixo risco
Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado		
5.1 Os dados que produziram esse desfecho foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados não mascarados estivessem disponíveis para análise?		Sim Comentário: a definição do desfecho e o plano de análise estatística foram pré-especificados no protocolo (NCT02864992).
É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados, de...	5.2. ... várias medições de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, tempos de seguimento) no domínio do desfecho?	Não Justificativa: desfecho objetivo que avaliou a presença ou não do evento.
	5.3 ... várias análises elegíveis?	Provavelmente não Justificativa: A abordagem analítica foi pré-especificada, sem evidências de relato seletivo de análises alternativas.
Julgamento do risco de viés		Baixo risco
Julgamento do risco de viés geral do estudo		Alto risco

- Desfecho: Sobrevida Livre de Progressão

Pergunta sinalizadora	VISION (Paik, 2020 ^{9ss} , Mazieres, 2023 ⁹ⁱⁱ , Mazieres, 2025 ^{9ij})
Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização	

1.1 A sequência de randomização foi randômica?	Não aplicável Citação: <i>“phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial”</i> (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: estudo de braço único.
1.2 Houve sigilo da sequência de randomização até que os participantes fossem recrutados e alocados para suas intervenções?	Não aplicável Citação: <i>“phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial”</i> (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: estudo de braço único.
1.3 As diferenças no início do estudo entre os grupos sugerem que houve algum problema com o processo de randomização?	Não aplicável Justificativa: estudo braço único.
Julgamento do risco de viés	Alto risco
Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções planejadas	
2.1 Os participantes estavam cientes da intervenção que lhes foi designada durante o estudo?	Sim Citação: <i>“phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial”</i> (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: estudo <i>open label</i>. Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
2.2 Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção designada aos participantes durante o estudo?	Sim Citação: <i>“phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial”</i> (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: estudo <i>open label</i>. Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos avaliadores do desfecho.
2.3 [Se aplicável:] Se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: As intervenções ocorridas fora do protocolo foram equilibradas entre os grupos?	Não Citação: <i>“The study aims to assess the antitumor activity and side-effect profile of 500 mg of tepotinib given orally once daily until disease progression, consent withdrawal, or adverse events leading to discontinuation.”</i> (Paik, 2020^{9ss}, p. 3) Justificativa: Alterações na intervenção foram consistentes com o protocolo do ensaio clínico.
2.4. [Se aplicável:] Houve falhas na implementação da intervenção que poderiam ter afetado o resultado?	Não aplicável

2.5. [Se aplicável:] Houve não adesão ao regime de intervenção designado que poderia ter afetado os resultados dos participantes?	Não aplicável
2.6. Se N/PN/NI para 2.3, ou Y/PY/NI para 2.4 ou 2.5: Foi usada uma análise apropriada para para estimar o efeito da adesão à intervenção?	Não aplicável
Julgamento do risco de viés	Alto risco
Domínio 3: Viés devido à ausência de dados do desfecho	
3.1 Os dados para esse desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, participantes randomizados?	Provavelmente sim Justificativa: de acordo com os dados do resumo Mazieres, 2025 ^{9j} , os 164 participantes em primeira linha contribuíram com dados para este desfecho.
3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi enviesado por dados faltantes de desfechos?	-
3.3 Se N/PN para 3.2: A ausência do dado pode estar relacionada ao seu valor real?	-
3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a ausência do dado dependa do seu valor real?	-
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 4: Risco de viés devido a mensuração do desfecho	
4.1 O método de medição do desfecho foi inadequado?	Provavelmente sim Citação: “ <i>Part 1 & 2: Cohort A + B + C: Progression-free Survival by IRC Assessment [Time Frame: Time from first treatment up to end of study (approximately Month 101)]. Part 1 & 2: Cohort A + B +C: Progression-free Survival by Investigator Assessment [Time Frame: Time from first treatment up to end of study (approximately Month 101)]</i> ” (Registro NCT02864992) Justificativa: É citado no registro do estudo que o desfecho foi avaliado por revisor independente (IRC) ou pelo investigador. Porém não foi citado se nessa avaliação foram empregados critérios ou ferramentas validadas.

4.2 A medição ou apuração do desfecho poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?		Não aplicável Justificativa: estudo braço único.
4.3 Se N/PN/NI para 4.1 e 4.2: Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?		Provavelmente sim Citação: “Part 1 & 2: Cohort A + B + C: Progression-free Survival by IRC Assessment [Time Frame: Time from first treatment up to end of study (approximately Month 101)]. Part 1 & 2: Cohort A + B + C: Progression-free Survival by Investigator Assessment [Time Frame: Time from first treatment up to end of study (approximately Month 101)]” (Registro NCT02864992) Justificativa: Apesar de citar que o desfecho foi avaliado por revisor independente ou pelo investigador no registro do estudo, não há discriminação dessas avaliações na descrição dos resultados.
4.4 Se Y/PY/NI para 4.3: A avaliação do desfecho poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?		Provavelmente sim Justificativa: Apesar de citar que o desfecho foi avaliado por revisor independente ou pelo investigador no registro do estudo, não há discriminação dessas avaliações na descrição dos resultados.
4.5 Se Y/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do desfecho tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?		Provavelmente sim Justificativa: Apesar de citar que o desfecho foi avaliado por revisor independente ou pelo investigador no registro do estudo, não há discriminação dessas avaliações na descrição dos resultados.
Julgamento do risco de viés		Alto risco
Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado		
5.1 Os dados que produziram esse desfecho foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados não mascarados estivessem disponíveis para análise?		Sim Comentário: a definição do desfecho e o plano de análise estatística foram pré-especificados no protocolo (NCT02864992).
É provável que o resultado numérico o que está sendo avaliado tenha sido	5.2. ... várias medições de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, tempos de seguimento) no domínio do desfecho?	Provavelmente não Justificativa: A abordagem analítica foi pré-especificada, sem evidências de relato seletivo de análises alternativas.

selecionado, com base nos resultados, de...	5.3 ... várias análises elegíveis?	Provavelmente não Justificativa: A abordagem analítica foi pré-especificada, sem evidências de relato seletivo de análises alternativas.
Julgamento do risco de viés		Baixo risco
Julgamento do risco de viés geral do estudo		Alto risco

- Desfecho: Eventos adversos graves

Pergunta sinalizadora	VISION (Paik, 2020 ^{9ss} , Mazieres, 2023 ⁹ⁱⁱ e Mazieres, 2025 ^{9ij})
Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização	
1.1 A sequência de randomização foi randômica?	Não aplicável Citação: “ <i>phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial</i> ” (Mazieres, 2023 ⁹ⁱⁱ , p. 2) Justificativa: estudo de braço único.
1.2 Houve sigilo da sequência de randomização até que os participantes fossem recrutados e alocados para suas intervenções?	Não aplicável Citação: “ <i>phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial</i> ” (Mazieres, 2023 ⁹ⁱⁱ , p. 2) Justificativa: estudo de braço único.
1.3 As diferenças no início do estudo entre os grupos sugerem que houve algum problema com o processo de randomização?	Não aplicável Justificativa: estudo braço único.
Julgamento do risco de viés	Alto risco
Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções planejadas	
2.1 Os participantes estavam cientes da intervenção que lhes foi designada durante o estudo?	Sim Citação: “ <i>phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial</i> ” (Mazieres, 2023 ⁹ⁱⁱ , p. 2) Justificativa: estudo <i>open label</i> . Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
2.2 Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção designada aos participantes durante o estudo?	Sim Citação: “ <i>phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial</i> ” (Mazieres, 2023 ⁹ⁱⁱ , p. 2) Justificativa: estudo <i>open label</i> . Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.

2.3 [Se aplicável:] Se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: As intervenções ocorridas fora do protocolo foram equilibradas entre os grupos?	Não Citação: <i>"The study aims to assess the antitumor activity and side-effect profile of 500 mg of tepotinib given orally once daily until disease progression, consent withdrawal, or adverse events leading to discontinuation."</i> (Paik, 2020^{9ss}, p. 3) Justificativa: Alterações na intervenção foram consistentes com o protocolo do ensaio clínico.
2.4. [Se aplicável:] Houve falhas na implementação da intervenção que poderiam ter afetado o resultado?	Não aplicável
2.5. [Se aplicável:] Houve não adesão ao regime de intervenção designado que poderia ter afetado os resultados dos participantes?	Não aplicável
2.6. Se N/PN/NI para 2.3, ou Y/PY/NI para 2.4 ou 2.5: Foi usada uma análise apropriada para para estimar o efeito da adesão à intervenção?	Não aplicável
Julgamento do risco de viés	Alto risco
Domínio 3: Viés devido à ausência de dados do desfecho	
3.1 Os dados para esse desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, participantes randomizados?	Provavelmente sim Justificativa: de acordo com os dados do estudo de Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, os 313 participantes em primeira linha ou segunda linha contribuíram com dados para este desfecho.
3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi enviesado por dados faltantes de desfechos?	-
3.3 Se N/PN para 3.2: A ausência do dado pode estar relacionada ao seu valor real?	-
3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a ausência do dado dependa do seu valor real?	-
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 4: Risco de viés devido a mensuração do desfecho	

4.1 O método de medição do desfecho foi inadequado?	Provavelmente não Citação: “Part 1 & 2: Cohort A + B + C: Number of Participants With Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs), Serious TEAEs and TEAEs Leading to Death [Time Frame: Time from first treatment up to end of study (approximately Month 101)]” (Registro NCT02864992) Justificativa: desfecho autorrelatado.
4.2 A medição ou apuração do desfecho poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Não aplicável Justificativa: estudo braço único.
4.3 Se N/PN/NI para 4.1 e 4.2: Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim Citação: “phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial” (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: estudo <i>open label</i> . Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos avaliadores do desfecho.
4.4 Se Y/PY/NI para 4.3: A avaliação do desfecho poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Sim Citação: “phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial” (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: estudo <i>open label</i> . Este desfecho pode ser afetado pelo conhecimento da intervenção recebida.
4.5 Se Y/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do desfecho tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Provavelmente sim Justificativa: desfecho autorrelatado.
Julgamento do risco de viés	Alto risco
Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado	
5.1 Os dados que produziram esse desfecho foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados não mascarados estivessem disponíveis para análise?	Sim Comentário: a definição do desfecho e o plano de análise estatística foram pré-especificados no protocolo (NCT02864992)

É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados, de...	5.2. ... várias medições de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, tempos de seguimento) no domínio do desfecho?	Provavelmente não Justificativa: A abordagem analítica foi pré-especificada, sem evidências de relato seletivo de análises alternativas.
	5.3 ... várias análises elegíveis?	Provavelmente não Justificativa: A abordagem analítica foi pré-especificada, sem evidências de relato seletivo de análises alternativas.
Julgamento do risco de viés		Baixo risco
Julgamento do risco de viés geral do estudo		Alto risco

- Desfecho: Qualquer evento adverso

Pergunta sinalizadora	VISION (Paik, 2020 ^{9ss} , Mazieres, 2023 ⁹ⁱⁱ e Mazieres, 2025 ^{9ij})
Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização	
1.1 A sequência de randomização foi randômica?	Não aplicável Citação: <i>“phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial”</i> (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: estudo de braço único.
1.2 Houve sigilo da sequência de randomização até que os participantes fossem recrutados e alocados para suas intervenções?	Não aplicável Citação: <i>“phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial”</i> (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: estudo de braço único.
1.3 As diferenças no início do estudo entre os grupos sugerem que houve algum problema com o processo de randomização?	Não aplicável Justificativa: estudo braço único.
Julgamento do risco de viés	Alto risco
Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções planejadas	

2.1 Os participantes estavam cientes da intervenção que lhes foi designada durante o estudo?	Sim Citação: “<i>phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial</i>” (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: estudo <i>open label</i>. Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
2.2 Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção designada aos participantes durante o estudo?	Sim Citação: “<i>phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial</i>” (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: estudo <i>open label</i>. Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
2.3 [Se aplicável:] Se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: As intervenções ocorridas fora do protocolo foram equilibradas entre os grupos?	Não Citação: “<i>The study aims to assess the antitumor activity and side-effect profile of 500 mg of tepotinib given orally once daily until disease progression, consent withdrawal, or adverse events leading to discontinuation.</i>” (Paik, 2020^{9ss}, p. 3) Justificativa: Alterações na intervenção foram consistentes com o protocolo do ensaio clínico.
2.4. [Se aplicável:] Houve falhas na implementação da intervenção que poderiam ter afetado o resultado?	Não aplicável
2.5. [Se aplicável:] Houve não adesão ao regime de intervenção designado que poderia ter afetado os resultados dos participantes?	Não aplicável
2.6. Se N/PN/NI para 2.3, ou Y/PY/NI para 2.4 ou 2.5: Foi usada uma análise apropriada para para estimar o efeito da adesão à intervenção?	Não aplicável
Julgamento do risco de viés	Alto risco
Domínio 3: Viés devido à ausência de dados do desfecho	
3.1 Os dados para esse desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, participantes randomizados?	Provavelmente sim Justificativa: de acordo com os dados do estudo de Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, os 313 participantes em primeira linha ou segunda linha contribuíram com dados para este desfecho.
3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi enviesado	-

por dados faltantes de desfechos?	
3.3 Se N/PN para 3.2: A ausência do dado pode estar relacionada ao seu valor real?	-
3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a ausência do dado dependa do seu valor real?	-
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 4: Risco de viés devido a mensuração do desfecho	
4.1 O método de medição do desfecho foi inadequado?	Provavelmente não Citação: <i>"Part 1 & 2: Cohort A + B + C: Number of Participants With Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs), Serious TEAEs and TEAEs Leading to Death [Time Frame: Time from first treatment up to end of study (approximately Month 101)]"</i> (Registro NCT02864992) Justificativa: desfecho autorrelatado.
4.2 A medição ou apuração do desfecho poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Não aplicável Justificativa: estudo braço único.
4.3 Se N/PN/NI para 4.1 e 4.2: Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim Citação: <i>"phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial"</i> (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: estudo <i>open label</i> . Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos avaliadores do desfecho.
4.4 Se Y/PY/NI para 4.3: A avaliação do desfecho poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Sim Citação: <i>"phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial"</i> (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: estudo <i>open label</i> . Este desfecho pode ser afetado pelo conhecimento da intervenção recebida.
4.5 Se Y/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do desfecho tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Provavelmente sim Justificativa: desfecho autorrelatado.
Julgamento do risco de viés	Alto risco
Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado	

5.1 Os dados que produziram esse desfecho foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados não mascarados estivessem disponíveis para análise?		Sim
		Comentário: a definição do desfecho e o plano de análise estatística foram pré-especificados no protocolo (NCT02864992).
É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados, de...	5.2. ... várias medições de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, tempos de seguimento) no domínio do desfecho?	Provavelmente não
	5.3 ... várias análises elegíveis?	Justificativa: A abordagem analítica foi pré-especificada, sem evidências de relato seletivo de análises alternativas.
Julgamento do risco de viés		Baixo risco
Julgamento do risco de viés geral do estudo		Alto risco

- Desfecho: Taxa de resposta

Pergunta sinalizadora	VISION (Paik, 2020 ^{9ss} , Mazieres, 2023 ⁹ⁱⁱ e Mazieres, 2025 ^{9ij})
Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização	
1.1 A sequência de randomização foi randômica?	Não aplicável Citação: <i>"phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial"</i> (Mazieres, 2023 ⁹ⁱⁱ , p. 2) Justificativa: estudo de braço único.
1.2 Houve sigilo da sequência de randomização até que os participantes fossem recrutados e alocados para suas intervenções?	Não aplicável Citação: <i>"phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial"</i> (Mazieres, 2023 ⁹ⁱⁱ , p. 2) Justificativa: estudo de braço único.

1.3 As diferenças no início do estudo entre os grupos sugerem que houve algum problema com o processo de randomização?	Não aplicável Justificativa: estudo braço único.
Julgamento do risco de viés	Alto risco
Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções planejadas	
2.1 Os participantes estavam cientes da intervenção que lhes foi designada durante o estudo?	Sim Citação: “ <i>phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial</i> ” (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: estudo <i>open label</i> . Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
2.2 Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção designada aos participantes durante o estudo?	Sim Citação: “ <i>phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial</i> ” (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: estudo <i>open label</i> . Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
2.3 [Se aplicável:] Se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: As intervenções ocorridas fora do protocolo foram equilibradas entre os grupos?	Não Citação: “ <i>The study aims to assess the antitumor activity and side-effect profile of 500 mg of tepotinib given orally once daily until disease progression, consent withdrawal, or adverse events leading to discontinuation.</i> ” (Paik, 2020^{9ss}, p. 3) Justificativa: Alterações na intervenção foram consistentes com o protocolo do ensaio clínico.
2.4. [Se aplicável:] Houve falhas na implementação da intervenção que poderiam ter afetado o resultado?	Não aplicável
2.5. [Se aplicável:] Houve não adesão ao regime de intervenção designado que poderia ter afetado os resultados dos participantes?	Não aplicável
2.6. Se N/PN/NI para 2.3, ou Y/PY/NI para 2.4 ou 2.5: Foi usada uma análise apropriada para para estimar o efeito da adesão à intervenção?	Não aplicável
Julgamento do risco de viés	Alto risco
Domínio 3: Viés devido à ausência de dados do desfecho	

3.1 Os dados para esse desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, participantes randomizados?	Provavelmente sim Justificativa: de acordo com os dados do resumo Mazieres, 2025 ^{9ij} , os 164 participantes em primeira linha contribuíram com dados para este desfecho.
3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi enviesado por dados faltantes de desfechos?	-
3.3 Se N/PN para 3.2: A ausência do dado pode estar relacionada ao seu valor real?	-
3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a ausência do dado dependa do seu valor real?	-
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 4: Risco de viés devido a mensuração do desfecho	
4.1 O método de medição do desfecho foi inadequado?	Sim Citação: <i>"The primary end point was a confirmed objective response (defined as a complete or partial response) as determined according to RECIST, version 1.1, on the basis of an assessment by an independent review committee."</i> (Paik, 2020^{9ss}, p. 4) Justificativa: o desfecho foi avaliado por critérios validados (RECIST version 1.1).
4.2 A medição ou apuração do desfecho poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Não aplicável Justificativa: estudo braço único.
4.3 Se N/PN/NI para 4.1 e 4.2: Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Não Citação: <i>"The primary end point was a confirmed objective response (defined as a complete or partial response) as determined according to RECIST, version 1.1, on the basis of an assessment by an independent review committee."</i> (Paik, 2020^{9ss}, p. 4) Justificativa: o desfecho foi avaliado por comitê de revisores independentes.
4.4 Se Y/PY/NI para 4.3: A avaliação do desfecho poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não Citação: <i>"The primary end point was a confirmed objective response (defined as a complete or partial response) as determined according to RECIST, version 1.1, on the basis of an assessment by an independent review committee."</i> (Paik, 2020^{9ss}, p. 4) Justificativa: o desfecho foi avaliado por critérios validados e por um comitê independente (RECIST version 1.1).

4.5 Se Y/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do desfecho tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?		-
Julgamento do risco de viés		Baixo risco
Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado		
5.1 Os dados que produziram esse desfecho foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados não mascarados estivessem disponíveis para análise?		Sim Comentário: a definição do desfecho e o plano de análise estatística foram pré-especificados no protocolo (NCT02864992)
É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados, de...	5.2. ... várias medições de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, tempos de seguimento) no domínio do desfecho?	Não Justificativa: desfecho objetivo que avaliou a presença ou não do evento.
	5.3 ... várias análises elegíveis?	Provavelmente não Justificativa: A abordagem analítica foi pré-especificada, sem evidências de relato seletivo de análises alternativas.
Julgamento do risco de viés		Baixo risco
Julgamento do risco de viés geral do estudo		Alto risco

- Desfecho: Qualidade de vida

Pergunta sinalizadora	VISION (Paik, 2020 ^{9ss} , Mazieres, 2023 ⁹ⁱⁱ e Mazieres, 2025 ^{9ij})
Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização	
1.1 A sequência de randomização foi randômica?	Não aplicável Citação: “phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial” (Mazieres, 2023 ⁹ⁱⁱ , p. 2) Justificativa: estudo de braço único.

1.2 Houve sigilo da sequência de randomização até que os participantes fossem recrutados e alocados para suas intervenções?	Não aplicável Citação: <i>“phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial”</i> (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: estudo de braço único.
1.3 As diferenças no início do estudo entre os grupos sugerem que houve algum problema com o processo de randomização?	Não aplicável Justificativa: estudo braço único.
Julgamento do risco de viés	Alto risco
Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções planejadas	
2.1 Os participantes estavam cientes da intervenção que lhes foi designada durante o estudo?	Sim Citação: <i>“phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial”</i> (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: estudo <i>open label</i> . Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
2.2 Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção designada aos participantes durante o estudo?	Sim Citação: <i>“phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial”</i> (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: estudo <i>open label</i> . Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
2.3 [Se aplicável:] Se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: As intervenções ocorridas fora do protocolo foram equilibradas entre os grupos?	Não Citação: <i>“The study aims to assess the antitumor activity and side-effect profile of 500 mg of tepotinib given orally once daily until disease progression, consent withdrawal, or adverse events leading to discontinuation.”</i> (Paik, 2020^{9ss}, p. 3) Justificativa: Alterações na intervenção foram consistentes com o protocolo do ensaio clínico.
2.4. [Se aplicável:] Houve falhas na implementação da intervenção que poderiam ter afetado o resultado?	Não aplicável
2.5. [Se aplicável:] Houve não adesão ao regime de intervenção designado que poderia ter afetado os resultados dos participantes?	Não aplicável

2.6. Se N/PN/NI para 2.3, ou Y/PY/NI para 2.4 ou 2.5: Foi usada uma análise apropriada para para estimar o efeito da adesão à intervenção?	Não aplicável
Julgamento do risco de viés	Alto risco
Domínio 3: Viés devido à ausência de dados do desfecho	
3.1 Os dados para esse desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, participantes randomizados?	Provavelmente não Justificativa: de acordo com os dados do resumo Gasking, 2025 ^{9r} , entre 172 e 175 participantes em primeira linha ou segunda linha de tratamento contribuíram com dados para este desfecho (do total de 313 participantes).
3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi enviesado por dados faltantes de desfechos?	Provavelmente não Justificativa: de acordo com os dados do resumo Gasking, 2025 ^{9r} , entre 172 e 175 participantes em primeira linha ou segunda linha de tratamento contribuíram com dados para este desfecho (do total de 313 participantes).
3.3 Se N/PN para 3.2: A ausência do dado pode estar relacionada ao seu valor real?	Provavelmente sim Justificativa: de acordo com os dados do resumo Gasking, 2025 ^{9r} , entre 172 e 175 participantes em primeira linha ou segunda linha de tratamento contribuíram com dados para este desfecho (do total de 313 participantes).
3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a ausência do dado dependa do seu valor real?	Provavelmente sim Justificativa: de acordo com os dados do resumo Gasking, 2025 ^{9r} , entre 172 e 175 participantes em primeira linha ou segunda linha de tratamento contribuíram com dados para este desfecho (do total de 313 participantes).
Julgamento do risco de viés	Alto risco
Domínio 4: Risco de viés devido a mensuração do desfecho	
4.1 O método de medição do desfecho foi inadequado?	Provavelmente não Justificativa: desfecho autorrelatado.
4.2 A medição ou apuração do desfecho poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Não aplicável Justificativa: estudo braço único.
4.3 Se N/PN/NI para 4.1 e 4.2: Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim Citação: “phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial” (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: desfecho autorrelatado.

4.4 Se Y/PY/NI para 4.3: A avaliação do desfecho poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?		Sim Citação: “phase 2, single-arm, open label, multicenter nonrandomized clinical trial” (Mazieres, 2023⁹ⁱⁱ, p. 2) Justificativa: estudo <i>open label</i>. Este desfecho pode ser afetado pelo conhecimento da intervenção recebida.
4.5 Se Y/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do desfecho tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?		Provavelmente sim Justificativa: desfecho autorrelatado.
Julgamento do risco de viés		Alto risco
Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado		
5.1 Os dados que produziram esse desfecho foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados não mascarados estivessem disponíveis para análise?		Sim Comentário: a definição do desfecho e o plano de análise estatística foram pré-especificados no protocolo (NCT02864992)
É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados, de...	5.2. ... várias medições de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, tempos de seguimento) no domínio do desfecho?	Provavelmente não Justificativa: A abordagem analítica foi pré-especificada, sem evidências de relato seletivo de análises alternativas.
	5.3 ... várias análises elegíveis?	Provavelmente não Justificativa: A abordagem analítica foi pré-especificada, sem evidências de relato seletivo de análises alternativas.
Julgamento do risco de viés		Baixo risco
Julgamento do risco de viés geral do estudo		Alto risco