



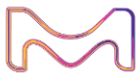
**Tepotinibe para o tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com mutação do tipo *skipping* (mutação em salto) no éxon 14 do gene *MET* (*MET*ex14) em pacientes sem tratamento prévio.**

**Dossiê de Evidências Clínicas**

**Demandante:**

Merck S/A

Maio de 2026



## AUTORES E REVISORES DO DOCUMENTO

---

- Natália Caldeira de Carvalho

Gerente Sênior de Estratégia de Acesso, Economia da Saúde e Preços – Merck

- Renata Cristina Antunes Grothe

Especialista de Estratégia de Acesso e Economia da Saúde – Merck

- Maria Beatriz Monteiro

Líder da Área Terapêutica de Oncologia – Merck

- Lislaine Wensing

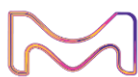
Gerente Médico para Câncer de Pulmão – Merck

- Adriano Gonçalves e Silva – CRM 19.616-PR

Médico Oncologista Clínico

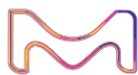
- Gilberto de Castro Junior – CRM 84448-SP

Médico Oncologista Clínico



## SUMÁRIO

|                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| LISTA DE TABELAS.....                                                                                                                                                                                                             | 3  |
| LISTA DE FIGURAS.....                                                                                                                                                                                                             | 3  |
| 1. RESUMO EXECUTIVO.....                                                                                                                                                                                                          | 5  |
| 2. INTRODUÇÃO.....                                                                                                                                                                                                                | 9  |
| 2.1. CÂNCER DE PULMÃO .....                                                                                                                                                                                                       | 9  |
| 2.1.1. <i>Mutação do tipo skipping no METex14: caracterização do problema</i> .....                                                                                                                                               | 9  |
| 2.2. DIAGNÓSTICO .....                                                                                                                                                                                                            | 11 |
| 2.3. EPIDEMIOLOGIA .....                                                                                                                                                                                                          | 12 |
| 2.4. IMPACTO CLÍNICO .....                                                                                                                                                                                                        | 13 |
| 2.5. IMPACTO ECONÔMICO .....                                                                                                                                                                                                      | 14 |
| 2.6. TRATAMENTOS PARA O CPNPC COM MUTAÇÃO DO TIPO SKIPPING NO ÉXON 14 DO GENE MET<br>OFERECIDOS ATUALMENTE NA SAÚDE SUPLEMENTAR .....                                                                                             | 16 |
| 2.6.1. <i>Tecnologia: tepotinibe</i> .....                                                                                                                                                                                        | 18 |
| 2.7. JUSTIFICATIVA .....                                                                                                                                                                                                          | 18 |
| 3. REVISÃO SISTEMÁTICA.....                                                                                                                                                                                                       | 21 |
| 3.1. OBJETIVO .....                                                                                                                                                                                                               | 21 |
| 3.2. MÉTODOS .....                                                                                                                                                                                                                | 21 |
| 3.2.1. <i>Critérios de elegibilidade</i> .....                                                                                                                                                                                    | 21 |
| 3.2.2. <i>Busca na literatura</i> .....                                                                                                                                                                                           | 23 |
| 3.2.3. <i>Seleção dos estudos</i> .....                                                                                                                                                                                           | 24 |
| 3.2.4. <i>Processo de coleta de dados</i> .....                                                                                                                                                                                   | 24 |
| 3.2.5. <i>Desfechos e análises realizadas</i> .....                                                                                                                                                                               | 25 |
| 3.2.6. <i>Risco de viés dos estudos individuais e certeza da qualidade da evidência</i> .....                                                                                                                                     | 25 |
| 3.3. RESULTADOS.....                                                                                                                                                                                                              | 26 |
| 3.3.1. <i>VISION</i> .....                                                                                                                                                                                                        | 38 |
| 3.3.2. <i>MAIC de tepotinibe (VISION) vs quimio-imunoterapia (KEYNOTE-189) em primeira<br/>linha (Vioix et al, 2022)<sup>91</sup></i> .....                                                                                       | 42 |
| 3.3.3. <i>MAIC de tepotinibe (VISION) vs quimio-imunoterapia de dados de vida real<br/>(TOGETHER) (Christopoulos et al, 2023)<sup>43</sup></i> .....                                                                              | 42 |
| 3.3.4. <i>CPNPC com mutação skipping no METex14: Revisão sistemática da literatura da<br/>epidemiologia, características clínicas e desfechos (Mazieres et al, 2023)<sup>49</sup></i> .....                                       | 43 |
| 3.3.5. <i>Segurança de mundo real de tepotinibe (Wei et al, 2025)<sup>86</sup></i> .....                                                                                                                                          | 44 |
| 3.3.6. <i>Inibidores de tirosina quinase MET versus imunoterapia ± quimioterapia para<br/>tratamento de primeira linha em pacientes com CPNPC com mutação do tipo skipping METex14<br/>(Pecci et al, 2025)<sup>50</sup></i> ..... | 44 |



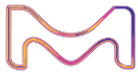
|                                                |    |
|------------------------------------------------|----|
| 3.3.7. Análise de risco de viés .....          | 45 |
| 3.4. DISCUSSÃO .....                           | 48 |
| 4. DIRETRIZES NACIONAIS E INTERNACIONAIS ..... | 52 |
| 5. REFERÊNCIAS .....                           | 55 |
| 6. APÊNDICES .....                             | 62 |

## LISTA DE TABELAS

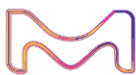
|                                                                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABELA 1. TERAPIAS-ALVO DISPONÍVEIS PARA O TRATAMENTO DO CPNPC COM MUTAÇÃO DIRECIONADORA .....                                                               | 14 |
| TABELA 2. RECOMENDAÇÕES PARA O MANEJO DO CPNPC COM MUTAÇÃO NO METex14, DE ACORDO COM AS DIRETRIZES DAS PRINCIPAIS ASSOCIAÇÕES. <sup>44,46,47,110</sup> ..... | 17 |
| TABELA 3. ESTRUTURA PICOT PARA FORMULAÇÃO DAS QUESTÕES DE PESQUISA. ....                                                                                     | 22 |
| TABELA 4. ESTRATÉGIA DE BUSCA DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....                                                                                                    | 23 |
| TABELA 5. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS. ....                                                                                                        | 28 |
| TABELA 6. SÍNTESE DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS IDENTIFICADOS NA BASE DE EVIDÊNCIAS .....                                                                       | 31 |
| TABELA 7. RESULTADOS ENCONTRADOS PARA OS DESFECHOS DE EFICÁCIA NO ESTUDO VISION NO ACOMPANHAMENTO DE ≥3 ANOS. <sup>85</sup> .....                            | 39 |
| TABELA 8. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS INCLUÍDOS, ATRAVÉS DA ESCALA DE NEWCASTLE-OTTAWA. ....                                       | 46 |
| TABELA 9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS MAICs INCLUÍDAS DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DESCRITOS POR JIANG ET AL. <sup>76</sup> .....                               | 46 |
| TABELA 10. RISCO DE VIÉS DE ACORDO COM OS DOMÍNIOS DA FERRAMENTA ROBIS .....                                                                                 | 47 |
| TABELA 11. RISCO DE VIÉS DE ACORDO COM OS DOMÍNIOS DA FERRAMENTA ROBINS-E .....                                                                              | 47 |
| TABELA 12. DESFECHOS DE EFICÁCIA OBSERVADOS NAS PUBLICAÇÕES INCLUÍDAS NA REVISÃO SISTEMÁTICA <sup>43,50,85,91</sup> .....                                    | 51 |

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| FIGURA 1. CORRELAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DE MUTAÇÃO NO METex14 E PIORA NA SOBREVIVÊNCIA GLOBAL. FONTE: TONG ET AL, 2016. ....                              | 10 |
| FIGURA 2. FLUXOGRAMA PRISMA PARA A SELEÇÃO DOS ESTUDOS. ....                                                                                            | 27 |
| FIGURA 3. DESENHO DO ESTUDO VISION, COORTES A + C .....                                                                                                 | 38 |
| FIGURA 4. KAPLAN-MEIER DE SG DO ESTUDO VISION NO ACOMPANHAMENTO DE ≥3 ANOS DE ACORDO COM A LINHA DE TRATAMENTO.....                                     | 39 |
| FIGURA 5. KAPLAN-MEIER DE SLP DO ESTUDO VISION NO ACOMPANHAMENTO DE ≥3 ANOS DE ACORDO COM A LINHA DE TRATAMENTO.....                                    | 40 |
| FIGURA 6. FLUXOGRAMA PARA TRATAMENTO DE CPNPC AVANÇADO COM MUTAÇÃO DIRIGIDA. ADAPTADO DE SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA. <sup>44</sup> ..... | 52 |



|                                                                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| FIGURA 7. FLUXOGRAMA PARA TRATAMENTO DE CPNPC AVANÇADO COM MUTAÇÃO DIRIGIDA. ADAPTADO DE EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY LIVING GUIDELINE. <sup>46</sup> | 53 |
| FIGURA 8. FLUXOGRAMA PARA TRATAMENTO DE CPNPC AVANÇADO COM MUTAÇÃO DIRIGIDA. ADAPTADO DE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY LIVING GUIDELINE. <sup>47</sup> | 53 |
| FIGURA 9. FLUXOGRAMA PARA TRATAMENTO DE CPNPC AVANÇADO COM MUTAÇÃO DIRIGIDA. ADAPTADO DE NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. <sup>110</sup>                 | 54 |



## 1. RESUMO EXECUTIVO

---

**Histórico:** O presente processo trata-se de uma nova submissão da tecnologia tepotinibe (Tepmetko®) para o tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células avançado com mutação do tipo *skipping* (mutação em salto) no éxon 14 do gene MET em pacientes sem tratamento prévio. 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.

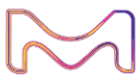
**Tecnologia:** Tepotinibe (Tepmetko®) é um medicamento oral, inibidor seletivo de tirosina quinase para o tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células avançado com mutação do tipo *skipping* (em salto) no éxon 14 do gene MET (mutação *skipping* no METex14).

**Indicações:** Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com mutações do tipo *skipping* (em salto) no METex14 em pacientes sem tratamento prévio (1L).

**Posologia:** A dose recomendada é de 500 mg por via oral, uma vez ao dia, com alimentos. Os pacientes devem ser tratados até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

**Comparadores:** Como não há hoje uma terapia-alvo para o tratamento de CPNPC avançado com mutações do tipo *skipping* no METex14 disponível no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), os pacientes recebem o mesmo tratamento padrão que aqueles com CPNPC sem esse biomarcador oncogênico específico. O tratamento mais comumente utilizado para a condição em questão na saúde suplementar brasileira é a combinação de quimioterapia e de imunoterapia, mais comumente representada por pemetrexede, platina e pembrolizumabe. Diante disso, esse esquema terapêutico foi considerado como comparador eleito para este dossiê.

**Introdução e necessidades não atendidas:** 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 (alterações genômicas) acionáveis, preditivas de resposta a respectivas drogas de alvo molecular. Uma dessas mutações é o *skipping* 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.

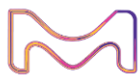
A inclusão do tepotinibe no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) justifica-se por se tratar de uma necessidade médica atualmente não-atendida e por resultar em economia de recursos, conforme está demonstrado no dossiê econômico. O medicamento age inibindo 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. A terapia-alvo tepotinibe é uma opção de tratamento com comprovada eficácia e segurança em estudos clínicos. Ademais, demonstrou aumento de sobrevida dos pacientes com CPNPC com mutação do tipo *skipping* no METex14, com ação em metástases cerebrais e impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes.

Em termos de segurança, 36,1% dos pacientes apresentaram eventos adversos de grau 3 ou superior relacionados à medicação, resultando em uma taxa de descontinuação permanente de 15,7% devido a eventos adversos relacionados ao tratamento.

**Pergunta de pesquisa:** O uso de tepotinibe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com CPNPC avançado, com mutação *skipping* no METex14, sem tratamento prévio (primeira linha)?

**Busca e análise de evidências científicas:** Foram realizadas buscas nas principais bases de dados eletrônicas por ensaios clínicos para localizar evidências de eficácia e segurança de tepotinibe e comparadores (esquemas terapêuticos empregados com o mesmo objetivo). A estratégia de busca foi estruturada de acordo com os termos MeSH e analisada em duplicata, sendo que a última busca foi realizada em 28 de janeiro de 2026. Ao final, nove publicações relevantes relativas ao estudo VISION foram identificadas, além de duas *Matching Adjusted Indirect Comparisons* (MAICs), uma revisão sistemática da literatura e dois estudos de mundo real.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** 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



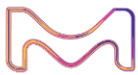
resposta objetiva de 57,9% e sobrevida global de 21,1 meses nas coortes A + C, para primeira linha de tratamento. A sobrevida livre de progressão da doença foi 12,6 meses e a duração mediana da resposta foi 31,7 meses nessa mesma população (pacientes com diagnóstico por biópsia líquida ou tecidual). 36,1% dos pacientes tiveram eventos adversos graves (grau  $\geq 3$ ) 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 com mutação do tipo *skipping* METex14.

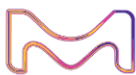
**Diretrizes nacionais e internacionais:** A mutação do tipo *skipping* no METex14 é comprovada mediante teste molecular de sequenciamento genético. Este teste é realizado nacionalmente através do método *Next Generation Sequencing* (NGS), que visa a identificação de subtipos tumorais pulmonares, o que é mandatório para determinar o tratamento mais adequado aos pacientes. Além disso, o teste também pode ser realizado através de pesquisa de mutação isolada por RT-PCR, como é o caso de outras mutações para o CPNPC. O teste molecular é fortemente recomendado pelas diretrizes das sociedades Sociedade Brasileira Oncologia Clínica (SBOC), *European Society for Medical Oncology* (ESMO) e *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), de acordo com suas últimas atualizações.

No Brasil, a diretriz da SBOC de 2025 recomenda o uso de tepotinibe em pacientes com mutação *skipping* METex14 sem tratamento prévio, sendo que inibidores de MET são a única opção terapêutica apresentada para essa população. Internacionalmente, as diretrizes clínicas atuais da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), ESMO e da NCCN também recomendam o uso de tepotinibe como opção preferencial de tratamento em pacientes com mutação *skipping* no METex14 sem tratamento prévio.





**Considerações finais:** 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.



## 2. INTRODUÇÃO

---

### 2.1. CÂNCER DE PULMÃO

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 diagnóstico<sup>1</sup>.

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.<sup>2,3</sup>

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.<sup>3</sup>

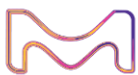
As neoplasias malignas do pulmão podem ser classificadas em câncer de pulmão de células pequenas e de não pequenas células (CPNPC), sendo esse último o mais prevalente, ocorrendo em aproximadamente 85% dos casos<sup>2,4-6</sup>. O CPNPC compreende as histologias de CPNPC escamoso, grandes células e adenocarcinoma, sendo que este abrange uma variedade de subgrupos moleculares oncogênicos que influenciam significativamente tanto o prognóstico quanto o tratamento da doença. 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.<sup>7</sup>

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.<sup>8</sup>

A população-alvo do presente dossiê é aquela cujos pacientes são diagnosticados com CPNPC albergando mutação do tipo *skipping* no éxon 14 do gene MET (*mesenchymal-epithelial transition factor receptor*), sem tratamento prévio.

#### 2.1.1. **Mutação do tipo *skipping* no METex14: caracterização do problema**

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 celular<sup>9</sup>. 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.

As alterações no gene MET, incluindo as alterações de *skipping* no METex14, que promovem o crescimento, invasão e metástase tumoral, estão associadas a doença avançada e baixa sobrevida. Na Figura 1, abaixo, nota-se sobrevida global inferior em pacientes cujo CPNPC alberga a mutação do tipo *skipping* no METex14<sup>12</sup>.

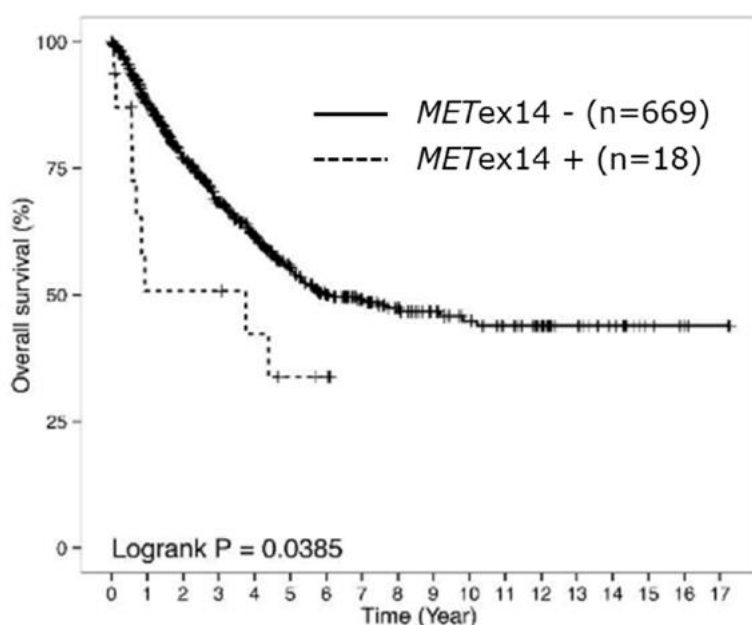
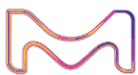


Figura 1. Correlação entre a presença de mutação no METex14 e piora na sobrevida global. Fonte: Tong et al, 2016.

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 agentes<sup>11</sup>.

Os bloqueadores da tirosina quinase são divididos em tipos I (subtipos Ia e Ib), II e III. O tepotinibe é um bloqueador do tipo Ib altamente potente e seletivo, cujo mecanismo de ação se caracteriza pelo bloqueio da fosforilação de resíduos de tirosina, que inicia todo o processo de ativação de MET, resultando em maior intensidade de inibição MET do que medicamentos com outros mecanismos<sup>10</sup>.



## 2.2. DIAGNÓSTICO

Referente às neoplasias de pulmão em geral, os principais sintomas que levam o paciente a buscar uma avaliação médica são: tosse persistente e progressiva sem resolução em até três semanas, infecções respiratórias recorrentes, hemoptise, dor torácica ao tossir ou respirar, dispneia persistente, fadiga persistente, perda de apetite e emagrecimento involuntário<sup>2</sup>.

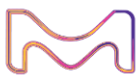
A radiografia do tórax e a tomografia computadorizada (TC) são os exames iniciais para investigar uma suspeita de câncer de pulmão. No contexto destes exames, o próximo passo inclui uma biópsia com estudo anátomo-patológico<sup>2,3</sup>. Cabe aqui comentar a absoluta necessidade de amostras advindas de biopsias de boa qualidade a fim de garantir variáveis pré-analíticas necessárias para o diagnóstico molecular, como fixação em formalina tamponada, amostras representativas de tumor, alta celularidade, entre outros.

Após a confirmação histopatológica da doença, realiza-se o estadiamento, que descreve aspectos do tumor, como localização, disseminação e se está afetando as funções de outros órgãos do corpo; as possibilidades de tratamento; e o prognóstico. Os exames para estadiamento incluem TC de tórax, TC de abdome e cintilografia óssea, podendo ainda serem utilizados ressonância magnética nuclear (RMN) de encéfalo para a investigação de metástases cerebrais, tomografia com emissão de pósitrons (PET-CT), mediastinoscopia e fibrobroncoscopia<sup>3</sup>.

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.

Estudos demonstraram que os testes genéticos usando sequenciamento de nova geração (*Next Generation Sequencing – NGS*) ajudaram a identificar pelo menos um alvo acionável que poderia ser usado para terapia direcionada. Este teste é realizado nacionalmente, visando a identificação de subtipos tumorais pulmonares, o que é mandatório para determinar o tratamento mais adequado aos pacientes. Ademais, também é possível realizar a testagem por meio de métodos de pesquisa de mutação isolada, como RT-PCR, utilizando biópsia líquida ou tecidual.<sup>16,17</sup>

Digno de nota, de acordo com a ESCAT (*ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets*), que padroniza a oncologia de precisão, a alteração *skipping* no METex14 possui alta correspondência entre o uso de terapia-alvo com inibidores de MET e resultados clínicos



superiores em estudos controlados, reforçando, portanto, a importância da testagem molecular no câncer de pulmão.<sup>48</sup>

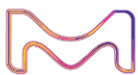
### 2.3. EPIDEMIOLOGIA

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 tem sido a neoplasia mais letal em homens e a segunda mais letal em mulheres, superado apenas para o câncer de mama, tanto no Brasil quanto no resto do mundo. No Brasil, em 2020, a doença causou 28.618 mortes. No final do século XX, o câncer de pulmão passou a ser uma das principais causas de morte evitáveis. A taxa de sobrevivência relativa em cinco anos para pacientes com câncer de pulmão é de apenas 18%, sendo 15% para homens e 21% para mulheres<sup>3</sup>. Apenas 16% dos cânceres são diagnosticados em estágio inicial (câncer localizado), para o qual a taxa de sobrevivência de cinco anos é de 56%<sup>3</sup>.

O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) representa cerca de 85% dos casos de câncer de pulmão<sup>5,6</sup>. 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, consequentemente, a detecção em estágios iniciais<sup>22</sup>. Quanto ao estadiamento da doença, estima-se em 80% a proporção de casos de CPNPC que são diagnosticados em estágios avançados (IIIb e IV)<sup>23,24</sup>.

Entre pacientes diagnosticados com CPNPC, as mutações do tipo *skipping* no METex14 são identificadas em 3% dos pacientes.<sup>25-27</sup> Considerando-se as projeções para a população brasileira atendida pela saúde suplementar entre os anos de 2026 e 2030 (53.284.722 e 53.971.550 beneficiários, respectivamente), a partir do sistema de informações de beneficiários da ANS (dezembro de 2025) e do crescimento populacional projetado pelo IBGE, estima-se uma incidência anual de 5.982 casos novos de CPNPC em estágios avançados na saúde suplementar no ano de 2026 e 6.059 em 2030. Considerando-se a frequência de 3% para a mutação do tipo *skipping* no METex14, estima-se 179 casos novos em 2026 e 182 em 2030 que seriam elegíveis



para tratamentos sistêmicos em primeira linha (pacientes sem tratamentos prévios) sob a perspectiva da saúde suplementar.

#### 2.4. IMPACTO CLÍNICO

O prognóstico de pacientes com CPNPC varia de acordo com alguns fatores, como parâmetros clínicos, histopatológicos, caracterização molecular, estadiamento da doença e recorrência após ressecção completa.

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 sobrevida<sup>10-12</sup>.

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.<sup>30</sup>

Uma análise retrospectiva com 3.540 pacientes destaca o papel crítico da avaliação molecular para orientar a decisão de tratamento de primeira linha do CPNPC. Este estudo destacou a importância da terapia-alvo em pacientes com alterações oncogênicas, mostrando que os resultados na prática clínica são consistentes com os de ensaios clínicos, com melhores desfechos associados ao uso inicial da terapia-alvo em comparação à utilização de tratamentos não direcionados.<sup>31</sup>

Drogas inibidoras de tirosina quinase direcionadas para mutações como ALK e EGFR já estão disponíveis na saúde suplementar (Tabela 1), no entanto, tratamentos específicos para a mutação do tipo *skipping* no METex14 ainda não.

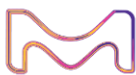


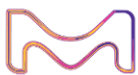
Tabela 1. Terapias-alvo disponíveis para o tratamento do CPNPC com mutação direcionadora

| Terapia-alvo        | Alteração genômica acionável | Indicação aprovada no Rol                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Afatinibe</b>    | Mutações em EGFR             | Primeira linha, para pacientes adultos, com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), com histologia de adenocarcinoma, localmente avançado ou metastático, com mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), não tratados previamente com inibidores da tirosina quinase do EGFR. |
| <b>Alectinibe</b>   | Mutações em ALK              | Tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK).                                                                                                                                                |
| <b>Brigatinibe</b>  | Mutações em ALK              | Tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK+), em primeira linha.                                                                                                              |
| <b>Crizotinibe</b>  | Mutações em ALK              | Tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK).                                                                                                                                                                          |
| <b>Erlotinibe</b>   | Mutações em EGFR             | Câncer de pulmão de não pequenas células não escamoso; Indicado em primeira linha nos pacientes com doença metastática ou irrissecável com mutação nos éxons 19 ou 21.                                                                                                                                    |
| <b>Gefitinibe</b>   | Mutações em EGFR             | Câncer de pulmão de não pequenas células não escamoso; Indicado em primeira linha nos pacientes com doença metastática ou irrissecável com mutação nos éxons 19 ou 21.                                                                                                                                    |
| <b>Lorlatinibe</b>  | Mutações em ALK              | Tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK+), em primeira linha.                                                                                                              |
| <b>Osimertinibe</b> | Mutações em EGFR             | Tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) dos receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFRs).                  |
|                     |                              | Tratamento adjuvante após ressecção do tumor em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs).                                      |

Fonte: Anexo II - DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR

## 2.5. IMPACTO ECONÔMICO

O câncer de pulmão representa um ônus considerável do ponto de vista econômico e financeiro para governos, pacientes, cuidadores, familiares, empregadores, operadoras de



planos de saúde e, em última instância, para toda a sociedade. De acordo com um estudo europeu de 2013, os custos anuais com a doença chegavam a 18,8 bilhões de euros na União Europeia, o que significava 15% do custo anual com todos os tipos de câncer<sup>34</sup>.

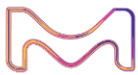
Em uma revisão sistemática que comparou os custos com o tratamento do câncer de pulmão em escala global, os custos médicos diretos médios por paciente relacionados ao CPNPC foram estimados em € 33.143 (valor referente ao ano 2016). Os custos médicos diretos mais elevados, em média, por paciente, foram observados nos Estados Unidos, chegando a 156.537 PPP (*purchase power parity*, dólares internacionais ajustados por poder de compra, valor referente ao ano 2016). Foi observada uma grande heterogeneidade nas estimativas dos custos relacionados ao câncer de pulmão entre os 13 países avaliados nos estudos incluídos<sup>35</sup>.

Não há muitos estudos recentes sobre o impacto econômico do câncer de pulmão no Brasil, não tendo sido identificado nenhum estudo específico de custo da doença no país em uma recente revisão sistemática abrangente<sup>35</sup>. Com base em dados do SUS referentes a 2014, o valor total gasto anualmente no tratamento de aproximadamente 20.498 casos de câncer de pulmão foi R\$ 27.877.866,74. No mesmo período, cerca de 6.833 desses casos foram tratados pelo sistema suplementar de saúde.<sup>36</sup>

Referente à saúde suplementar do Brasil, um estudo (2023) calculou os custos médios para o tratamento sistêmico de um paciente com CPNPC, considerando as melhores opções recomendadas por diretrizes atuais para os diferentes subtipos de tumor (primeira e segunda linhas) foram os seguintes: R\$ 498.331 para CPNPC escamoso com escore de proporção do tumor <50%; R\$ 703.023 para CPNPC escamoso com escore de proporção do tumor (TPS) ≥50%; R\$ 747.194 para CPCNP não-escamoso tipo selvagem < 50%; R\$ 725.664 para CPCNP não-escamoso tipo selvagem ≥ 50%; e valores variando entre R\$ 1.320.141 e R\$ 2.330.336 para CPCNP com alvo molecular específico. Esse estudo não calculou os custos especificamente para CPCNP com mutação do tipo *skipping* no METex14.<sup>37</sup>

Em suma, os custos associados ao tratamento do câncer de pulmão representam um desafio econômico substancial em diversos países, evidenciando uma disparidade marcante entre os sistemas de saúde. No sistema de saúde suplementar do Brasil, os custos são particularmente elevados, conforme indicado por um estudo recente que calculou os custos médios para o tratamento sistêmico da doença. Portanto, intervenções que possam contribuir para a redução nos custos com o tratamento dessa doença são necessárias – como alguns medicamentos orais para o tratamento do CPNPC<sup>38</sup> –, especialmente considerando a tendência ao aumento no número de casos ao longo dos anos.





## 2.6. TRATAMENTOS PARA O CPNPC COM MUTAÇÃO DO TIPO *SKIPPING* NO ÉXON 14 DO GENE MET OFERECIDOS ATUALMENTE NA SAÚDE SUPLEMENTAR

Atualmente não há terapias-alvo específicas para a mutação do tipo *skipping* no METex14 listadas como opção terapêutica no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Dada a falta de acesso à terapia-alvo para essa mutação específica, as opções atuais incluem apenas imunoterapia e quimioterapia, isoladas ou combinadas, em desacordo com as diretrizes de sociedades médicas nacionais e internacionais.

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, como é o caso do tepotinibe.

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 (Tabela 2).

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.<sup>48</sup>

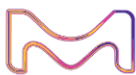


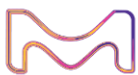
Tabela 2. Recomendações para o manejo do CPNPC com mutação no METex14, de acordo com as diretrizes das principais associações.<sup>44,46,47,110</sup>

| Associação responsável pela diretriz para a prática clínica | Recomendações para o manejo do CPNPC com mutação no METex14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NCCN</b>                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Os tratamentos de preferência para 1L são tepotinibe e capmatinibe, podendo usar crizotinibe em determinadas circunstâncias;</li> <li>Algumas circunstâncias também podem permitir o uso de quimioterapia + imunoterapia em 1L;</li> <li>Em caso de alteração em MET diagnosticada durante o uso de quimioterapia + imunoterapia em 1L, pode-se interromper o tratamento e iniciar terapia com inibidor de MET.</li> </ul> |
| <b>ASCO</b>                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tepotinibe ou capmatinibe para o tratamento 1L, fortemente recomendado;</li> <li>Para pacientes que não foram tratados com inibidor de MET em 1L, se recomenda tepotinibe ou capmatinibe como 2L, fortemente recomendado.</li> </ul>                                                                                                                                                                                       |
| <b>ESMO</b>                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tepotinibe ou capmatinibe para o tratamento 1L ou 2L de pacientes com a mutação <i>skipping</i> no METex14 (evidência nível IIIA*);</li> <li>Se nenhuma terapia alvo para MET estiver disponível, recomenda-se quimioterapia (platina) com ou sem imunoterapia associada (evidência nível IVB#).</li> </ul>                                                                                                                |
| <b>SBOC</b>                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tepotinibe ou capmatinibe para 1L ou linhas subsequentes, fortemente recomendado.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

\* III: Estudo de coorte prospectiva. A: Forte evidência para eficácia com benefício clínico substancial, fortemente recomendado. # IV: Estudo de coorte retrospectiva ou estudo de caso-controle. B: Forte ou moderada evidência para eficácia, mas com benefício clínico limitado, recomendado de modo geral.<sup>46</sup>

Ressalta-se que, em termos de eficácia de regimes de imunoterapia, tratamento não seletivo para MET, uma revisão sistemática que incluiu 39 estudos reportando desfechos clínicos demonstrou que a taxa de resposta objetiva (TRO) mediana para essa abordagem terapêutica, em primeira linha de tratamento, foi apenas 33,3%. Para quimioterapia isolada, a TRO variou entre 23,1% e 27,0%.<sup>49</sup>

A publicação de Pecci e colaboradores (2025), que analisou os desfechos de opções terapêuticas para o tratamento de primeira linha da alteração *skipping* no METex14 no mundo real, demonstrou taxas de resposta, sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) numericamente superiores para inibidores de MET altamente seletivos (como o tepotinibe) frente à quimio-imunoterapia e imunoterapia isolada (57,7% versus 38,9%; 21,8 meses versus 16,3 meses; 9,07 meses versus 6,44 meses, respectivamente).<sup>50</sup> Priorizar um tratamento associado a taxas de resposta mais altas, SG e SLP numericamente mais longas em



primeira linha reforça fortemente o uso de inibidores de MET como terapia preferencial logo no início do tratamento.<sup>50</sup>

É importante destacar que, hoje, inibidores de MET são as únicas terapias que possuem estudos clínicos prospectivos para avaliar eficácia e segurança no tratamento de pacientes com mutação *skipping* no METex14, sendo que, dentre a classe, tepotinibe possui evidência proveniente do maior ensaio clínico já conduzido para essa população.

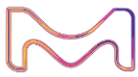
### **2.6.1. Tecnologia: tepotinibe**

No Brasil, o tepotinibe foi aprovado pela ANVISA em 2021, com base nos resultados do estudo de fase II VISION, o maior estudo prospectivo com dados publicados sobre eficácia, segurança e qualidade de vida em pacientes com CPNPC portadores da mutação *skipping* no METex14. Baseado nos dados desse estudo, tepotinibe recebeu a indicação para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, portando alterações em salto no gene do receptor de tirosina quinase MET, no éxon 14 (alterações do tipo *skipping*) (METex14).<sup>51</sup> A relevância dos benefícios clínicos e de segurança e qualidade do estudo VISION foram reconhecidas por renomadas agências regulatórias ao redor do mundo, resultando na aprovação de tepotinibe em diversos países, como: Japão<sup>52</sup>, Estados Unidos<sup>53</sup>, União Europeia<sup>54</sup>, Austrália<sup>55</sup>, Escócia<sup>56</sup>, Suíça<sup>57</sup>, Índia<sup>58</sup>, Israel<sup>59</sup>, Coreia do Sul<sup>60</sup>, Hong Kong<sup>61</sup> e Taiwan<sup>62</sup>.

Por ser uma droga oral, além dos benefícios de eficácia e segurança, uma das vantagens oferecidas pelo tepotinibe é sua comodidade posológica, o que colabora significativamente para a aderência ao tratamento e manutenção da qualidade de vida dos pacientes. O tepotinibe é apresentado na forma farmacêutica de comprimidos revestidos de 250 mg, em embalagem com 60 comprimidos. A dose recomendada de tepotinibe é de 500 mg (2 comprimidos) uma vez ao dia com alimentos. O tratamento deve continuar até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Adicionalmente, tepotinibe é o único inibidor de MET que oferece uma redução de dose direta de 50% na carga de comprimidos (de 2 para 1), mantendo a posologia de "uma vez ao dia" e sem a necessidade de uma nova prescrição<sup>51</sup>.

## **2.7. JUSTIFICATIVA**

O presente dossiê foi elaborado para embasamento da solicitação de incorporação do medicamento tepotinibe (Tepmetko®) ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS



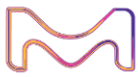
para pacientes com CPNPC com mutação do tipo *skipping* no METex14 previamente não tratados (indicação em primeira linha).

Especificamente a respeito do tratamento dos pacientes com CPNPC com mutação do tipo *skipping* no METex14 no sistema de saúde suplementar no Brasil, as opções terapêuticas atualmente disponíveis estão limitadas a imunoterapia e/ou quimioterapia, com cobertura obrigatória pelo fato de serem terapias de uso infusional. No entanto, como mencionado na Tabela 1, para pacientes com a mutação do tipo *skipping* no METex14, as diretrizes das sociedades médicas nacionais e internacionais recomendam o uso de inibidores seletivos de MET, como tepotinibe na primeira linha de tratamento.

Embora o cenário de tratamento para o CPNPC avançado tenha evoluído nos últimos anos, os pacientes diagnosticados com doença avançada têm um prognóstico reservado, com uma taxa de sobrevida de apenas 6,3% em 5 anos. Estima-se que mais de 80% dos casos de CPNPC sejam diagnosticados em estádios avançados (IIIb e IV)<sup>3</sup>. A mutação *skipping* no METex14 promove o crescimento, invasão e metástase tumoral e está associada a doença avançada e baixa sobrevida. Além disso, os pacientes com mutação *skipping* no METex14 tendem a apresentar uma média de idade mais elevada (73 anos) em comparação aos casos de CPNPC sem alterações no MET. Essa faixa etária avançada pode estar associada a uma maior fragilidade e a um maior risco de eventos adversos decorrentes dos tratamentos convencionais, como quimio-imunoterapia.

Por fim, em pacientes com a alteração *skipping* no METex14, metástases no sistema nervoso central (SNC) foram observadas em 17% dos pacientes no diagnóstico, com 19% desenvolvendo-as durante a doença. A incidência de metástases no SNC em cânceres de pulmão com *skipping* no METex14 foi 36%, semelhante à observada em cânceres mutantes para KRAS (32%)<sup>66</sup>.

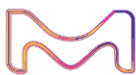
É importante ressaltar que até hoje não existem dados prospectivos sobre imunoterapia e a quimioterapia para o tratamento específico de pacientes com CPNPC avançado e alterações no MET. Em estudos do mundo real, as taxas de resposta objetiva relatadas com tratamentos não direcionados ao MET geralmente são baixas para pacientes com alterações de *skipping* no METex14. As terapias não direcionadas ao MET também estão associadas a um curto intervalo até o próximo tratamento, em comparação com inibidores do MET. Essa predisposição para um prognóstico desfavorável reforça a necessidade de terapias com alvos biológicos específicos e com perfil de segurança tolerável.



Tepotinibe (Tepmetko®) representa um tratamento direcionado a um alvo específico para pacientes com mutação do tipo *skipping* no METex14. Estudos clínicos demonstraram que o tepotinibe é eficaz e bem tolerado por pacientes com essa alteração específica. Além disso, apesar de resultados numericamente superiores em estudos de vida real e análises indiretas, em uma análise conservadora, a base de evidências para o uso de tepotinibe demonstra que esse tratamento oferece, para uma população de idade mais elevada e com características de pior prognóstico, eficácia em termos de SG, SLP, TRO e a duração mediana da resposta, no mínimo equivalente àquela obtida pela combinação de quimio e imunoterapia. Adicionalmente, o tepotinibe apresenta um perfil de segurança favorável e eventos adversos de menor impacto clínico em relação aos tratamentos convencionais. Essas afirmações serão demonstradas ao longo do presente dossiê de evidências.

A inclusão do tepotinibe no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) justifica-se não somente pelos dados clínicos positivos em relação à eficácia e segurança do medicamento para os pacientes com CPNPC e mutação do tipo *skipping* no METex14, mas também por representar uma alternativa com potencial de economia significativa de recursos financeiros em comparação com os tratamentos atualmente disponíveis no Rol da ANS para essa população específica.

Em conclusão, pacientes com CPNPC que apresentam a mutação do tipo *skipping* no METex14 representam uma população com características específicas, que os tornam mais suscetíveis a eventos adversos dos tratamentos convencionais. Nesse sentido, há uma necessidade não atendida de terapias direcionadas que ofereçam melhores resultados clínicos e uma boa segurança para esses pacientes. Além da boa relação eficácia-segurança, a utilização de tepotinibe em comparação aos tratamentos inespecíficos indicados para essa população-alvo poderá resultar em economia de recursos financeiros no âmbito da saúde suplementar no Brasil.



### 3. REVISÃO SISTEMÁTICA

---

#### 3.1. OBJETIVO

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todos os estudos publicados relevantes a respeito da eficácia, da efetividade e da segurança de tepotinibe para o tratamento do CPNPC com mutação *skipping* no METex14 em pacientes sem tratamento sistêmico prévio.

#### 3.2. MÉTODOS

O presente estudo seguiu as diretrizes do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* e o seu relato está baseado no PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

##### 3.2.1. Critérios de elegibilidade

###### 3.2.1.1. Questão PICOT

A questão de pesquisa abaixo foi estruturada no formato do acrônimo “PICOT”, conforme a Tabela 3, na forma de descrição abrangente, onde todos os desfechos considerados, tanto primários quanto secundários, são agrupados numa mesma pergunta de pesquisa.

“O uso de tepotinibe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com CPNPC avançado, com mutação *skipping* no METex14?”

Não existe atualmente no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS qualquer terapia com indicação em bula específica para CPNPC avançado com mutação *skipping* no METex14. Nos casos que não há mutação direcionadora ou não há disponibilidade de terapia-alvo, o tratamento é feito de acordo com as diretrizes para doença sem mutação direcionadora.

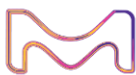


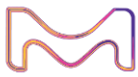
Tabela 3. Estrutura PICOT para formulação das questões de pesquisa.

| Elemento da questão de pesquisa             | Definição usada na presente busca de evidências                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>Paciente ou problema de saúde</u></b> | Pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células avançado, com mutação <i>skipping</i> no METex14.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b><u>Intervenção</u></b>                   | Tepotinibe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b><u>Comparador</u></b>                    | Sem restrição                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b><u>Outcomes (desfechos)</u></b>          | Primário: taxa de resposta objetiva.<br><br>Secundários: sobrevida global, taxa de sobrevida livre de progressão, duração mediana da resposta, qualidade de vida e eventos adversos.                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b><u>Tipo de estudo</u></b>                | 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). |

A questão de pesquisa e a estratégia de busca foram concebidas de forma abrangente, sem restrição para a linha terapêutica, visando aumentar a sensibilidade da busca. Posteriormente, foram selecionados os estudos/coortes/subgrupos que incluíram pacientes sem tratamento prévio e que receberam tepotinibe em primeira linha, bem como análises entre o tepotinibe e o esquema terapêutico eleito como comparador mais apropriado (imunoterapia associada à quimioterapia).

#### 3.2.1.2. **Critérios de inclusão**

Foram incluídos estudos clínicos que tivessem avaliado o tepotinibe, comparativos ou não, para o tratamento de pacientes com CPNPC avançado com mutação *skipping* 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 adversos (EAs).



Também foram incluídas análises indiretas que comparassem o tepotinibe ao comparador mais apropriado, no formato de estudos de mundo real ou *Matching-Adjusted Indirect Comparisons* (MAICs).

### 3.2.1.3. **CrITÉRIOS de exclusão**

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 *cut-off* de um mesmo desfecho, optou-se pela evidência mais recente. Além disso, a publicação principal do estudo VISION também foi incluída, bem como a última publicação em formato de manuscrito completo.

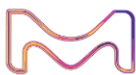
### 3.2.2. **Busca na literatura**

Foram realizadas buscas nas bases eletrônicas Medline (Pubmed), Embase, Cochrane CENTRAL e LILACS, sendo que a última busca foi realizada em 28 de janeiro de 2026. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma ou a data de publicação. A estratégia de busca foi elaborada a partir dos descritores MeSH e adaptada para cada base de dados:

*Tabela 4. Estratégia de busca da revisão sistemática.*

| Base de dados                     | Estratégia de busca (em inglês)                                                                                                                    |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PubMed (MEDLINE)</b>           | (((((tepotinib) OR (tepmetko)) OR (MET-tyrosine-kinase-inhibitor)) OR (MET-inhibitor)) AND (non small cell lung cancer)) OR (skipping MET exon 14) |
| <b>Cochrane Library (CENTRAL)</b> | (tepotinib OR "tepmetko" OR "MET-tyrosine-kinase-inhibitor" OR "MET-inhibitor" OR) AND (non small cell lung cancer)                                |
| <b>EMBASE</b>                     | ('tepotinib'/exp OR 'tepotinib' OR 'tepmetko'/exp OR 'tepmetko' OR 'met tyrosine kinase inhibitor' OR 'met inhibitor'/exp OR 'met                  |





| Base de dados           | Estratégia de busca (em inglês)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | inhibitor') AND ('non small cell lung cancer'/exp OR 'non small cell lung cancer') OR 'skipping met exon 14'                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>LILACS (via BVS)</b> | (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 (Inhibidor de MET) OR (Inibidor de MET) AND (non small cell lung cancer) OR (cáncer de pulmón de células no pequeñas) OR (cáncer 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) |

### 3.2.3. Seleção dos estudos

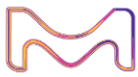
Inicialmente, as duplicatas foram removidas e revisores selecionaram, em uma primeira etapa, os artigos de possível interesse pela leitura de título e resumo. Em uma segunda etapa, realizou-se a leitura do texto completo das publicações. Discordâncias foram resolvidas por consenso. Todo o processo de seleção dos estudos, incluindo a remoção inicial de duplicatas, foi realizado através do software online Rayyan QCRI<sup>74</sup>. Foi utilizado o programa Microsoft Excel (Microsoft Corp, Washington, EUA) para organização e arquivamento das referências. Todas as publicações que incluíssem desfechos diferentes de um mesmo estudo foram incluídas.

### 3.2.4. Processo de coleta de dados

Os dados dos estudos primários incluídos foram coletados em tabelas padronizadas do Microsoft Excel (Microsoft Corp, Washington, EUA). A seguir, é apresentada uma descrição dos dados que foram coletados.

#### 3.2.4.1. Informações extraídas

- Características do estudo: autores, ano de publicação, título do estudo, delineamento do estudo e tipo de publicação.
- Características da população: tipo de mutação, linha de tratamento, tamanho da amostra, média de idade e tempo médio de acompanhamento.
- Desfechos analisados pelos estudos.



- Principais achados: resultados quantitativos e qualitativos, medidas de efeito e valor de p quando disponíveis.

### **3.2.5. Desfechos e análises realizadas**

TRO, SG, SLP, duração da resposta, EAs relacionados ao tratamento e medidas relacionadas à qualidade de vida foram os desfechos analisados nos estudos incluídos.

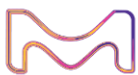
### **3.2.6. Risco de viés dos estudos individuais e certeza da qualidade da evidência**

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. Três domínios dos nove que a ferramenta original inclui foram removidos por se tratar de avaliação do grupo comparador, o que resultou em uma pontuação máxima de seis estrelas ao invés das nove previstas no instrumento original para estudos de coorte comparativos.

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. A avaliação crítica dispõe dos seguintes critérios: 1) a justificativa para o uso do MAIC está explicitamente declarada; 2) os ensaios incluídos em relação à população do estudo e ao design são comparáveis; 3) todos os fatores de confusão conhecidos e modificadores de efeito são identificados a priori e considerados na análise; 4) os resultados devem ser semelhantes em definição e avaliação; 5) as características basais são relatadas antes e depois do ajuste, juntamente com os pesos; e 6) detalhes-chave de um MAIC são relatados.

Revisões sistemáticas, por sua vez, foram analisadas por meio da ferramenta ROBIS.<sup>77</sup> Essa ferramenta é recomendada para avaliar o risco de viés em revisões sistemáticas, proporcionando uma análise detalhada dos fatores que podem afetar a validade dos estudos. A ferramenta é composta por 4 domínios: 1) viés na identificação dos estudos; 2) viés na seleção dos estudos; 3) viés na extração de dados; 4) e viés na apresentação dos resultados.

Por fim, estudos de mundo real foram analisados por meio da ferramenta ROBINS-E<sup>78</sup>, direcionada para a análise de risco de viés de estudos observacionais não-randomizados. O



ROBINS-E possui sete domínios de viés: 1) viés de seleção; 2) viés de confusão; 3) viés de exposição; 4) viés de desfecho; 5) viés de dados ausentes; 6) viés de medição; 7) e viés de relato.

A avaliação da certeza do conjunto das evidências para os desfechos primários e secundários pré-estabelecidos foi realizada de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (Apêndice 1).

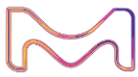
### 3.3. RESULTADOS

As buscas nas bases de dados eletrônicas identificaram 2.457 registros relevantes. Após a remoção de duplicatas, 1.968 artigos foram analisados de acordo com título e resumo. Destes, 65 publicações foram selecionadas para leitura completa. Dessas, 51 publicações foram excluídas por não preencherem os critérios de inclusão. A lista completa de registros excluídos após leitura completa, bem como a motivação da exclusão, encontra-se no Apêndice 2.

Ao final, foram incluídas 14 publicações, sendo nove publicações que descreveram estudos primários<sup>18,65,79-85</sup>, dois resumos com comparações indiretas (MAIC – *Matching-Adjusted Indirect Comparison*)<sup>45,91</sup>, uma revisão sistemática<sup>49</sup> e dois estudos independentes de mundo real<sup>50,86</sup>. O fluxograma de seleção de estudos está apresentado na Figura 2, e as características dos estudos incluídos estão sumarizadas na Tabela 5. A última busca foi realizada em 28 de janeiro de 2026.

A busca de evidências realizada confirmou o estudo VISION (NCT02864992, ensaio clínico de fase II, braço único, aberto, multicêntrico) como a principal referência sobre a eficácia de tepotinibe para CPNPC associado à mutação *skipping* no METex14. Considerando que todas as publicações do tepotinibe são resultados de análises do VISION, segue breve descrição sobre desenho de estudo:

- O estudo VISION é um ensaio clínico conduzido em mais de 130 locais em 11 países com resultados do acompanhamento de 3 anos do estudo, com dados considerados maduros. Pacientes com mutações do tipo *skipping* no METex14 foram incluídos na coorte A (N=152) e aqueles com amplificação de MET (alteração distinta do tipo *skipping* no METex14) na coorte B. A coorte C (N=161) corresponde a uma coorte independente de pacientes com mutações do tipo *skipping* do éxon 14 do MET para análise confirmatória dos resultados da coorte A. O estudo visa avaliar a atividade antitumoral e o perfil de efeitos colaterais de 500 mg de tepotinibe administrados por via oral uma vez ao dia até a progressão da doença, retirada do consentimento ou eventos adversos que levem à descontinuação. O desfecho primário é a taxa de resposta objetiva



confirmada (definida como uma resposta completa ou parcial), de acordo com RECIST, versão 1.1, avaliada por comitê independente. Os desfechos secundários são: resposta objetiva avaliada pelo investigador, a duração da resposta, a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global. Para avaliar os resultados relatados pelos pacientes, é utilizado o Questionário de Qualidade de Vida do Câncer de Pulmão Módulos 13 e 30 da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) (EORTC QLQ-LC13 e EORTC QLQ-C30) e o Questionário de 5 dimensões e 5 níveis do grupo Europeu de Qualidade de Vida (EQ-5D-5L).

Os resultados da publicação principal do estudo VISION e de todas as demais publicações identificadas estão apresentados de forma pormenorizada na Tabela 6.

Figura 2. Fluxograma PRISMA para a seleção dos estudos.

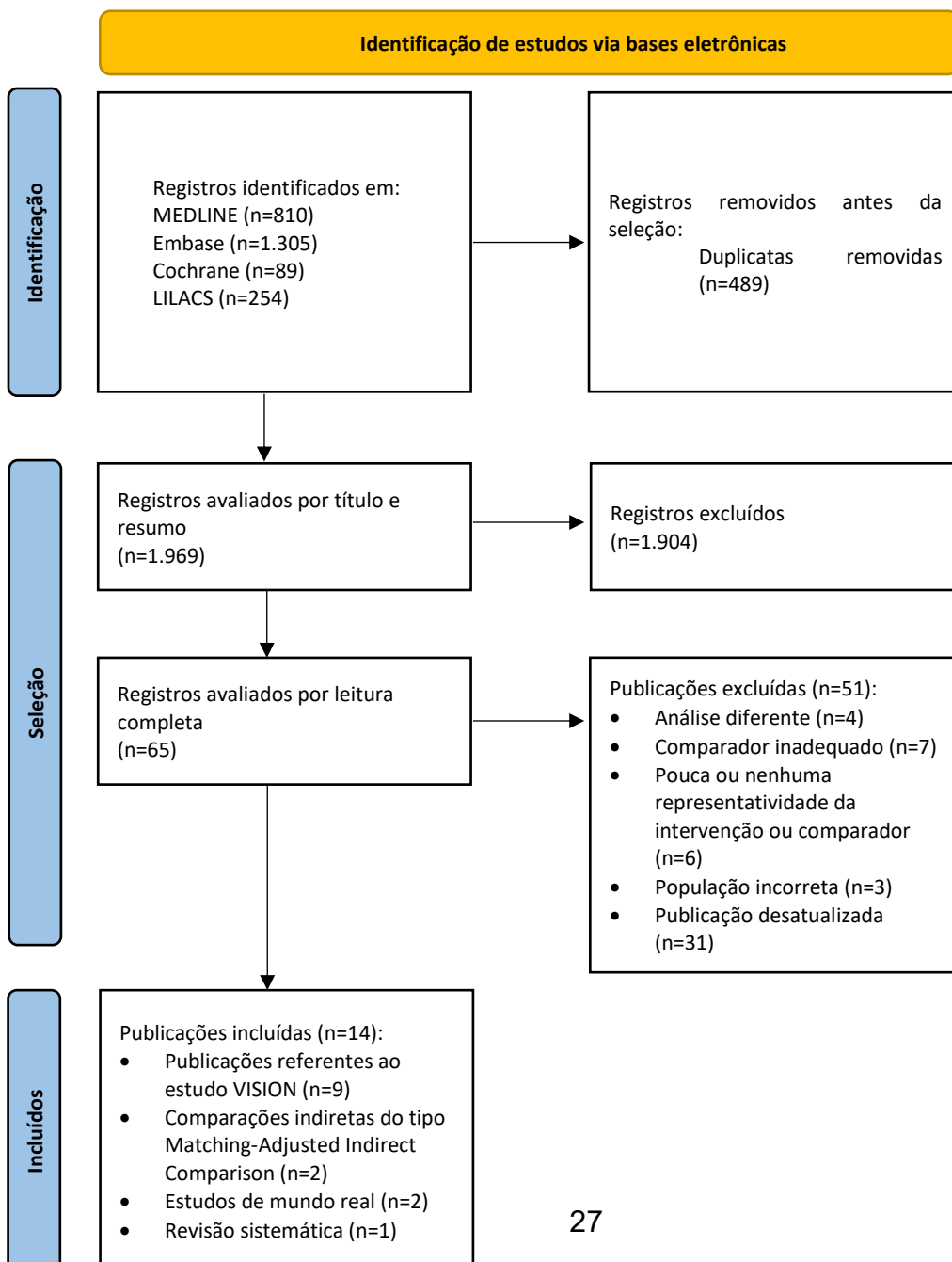




Tabela 5. Características dos estudos incluídos.

| Autor, ano                         | Título                                                                                                                                                                    | Tipo de estudo                                                                                                                    | População                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Intervenção                                                                              | Comparador           | Tempo médio de acompanhamento                                   |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Pecci et al, 2025 <sup>50</sup>    | <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<br><br>CPNPC avançado<br><br>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+)<br><br>Tratamento de primeira linha com inibidor de MET (N=80) ou Imunoterapia ± Quimioterapia (N=78)                                                                 | Tepotinibe ou capmatinibe                                                                | Químio-imunoterapia  | Data de corte: 2024<br><br>Acompanhamento mediano de 37,9 meses |
| Wei et al, 2025 <sup>86</sup>      | <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 <sup>84</sup>  | <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<br>acompanhamento de longo prazo / resumo de congresso | Pacientes ≥ 18 anos; N=313<br><br>Mediana de idade (N=313): 72 anos<br><br>Histórico de tabagismo em 47,6%<br><br>Metástases cerebrais na linha de base em 18,2%<br><br>CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias)<br><br>Mutação <i>skipping</i> no METex14, detectada por biópsia tecidual (T+) ou líquida (L+)<br><br>1L (N=164), 2L ou 3L (N=149)<br><br>Coortes A e C | Tepotinibe 500 mg<br>1x ao dia<br><br>Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável | Sem braço comparador | Data de corte: 20/05/2024<br><br>Acompanhamento ≥ 3 anos        |
| Mazieres et al, 2025 <sup>85</sup> | <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<br>acompanhamento de longo prazo / resumo de congresso | Pacientes ≥ 18 anos; N=313<br><br>Mediana de idade (N=313): 72 anos<br><br>CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias)<br><br>Mutação <i>skipping</i> no METex14                                                                                                                                                                                                            | Tepotinibe 500 mg<br>1x ao dia<br><br>Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável | Sem braço comparador | Data de corte: 20/05/2024<br><br>Acompanhamento ≥ 3 anos        |



|                                               |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                          |                                         |                                                                                                          |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                               |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                   | 1L (N=164), 2L ou 3L (N=149)<br>Coortes A e C                                                                                                                                                                         |                                                                                          |                                         |                                                                                                          |
| <b>Gasking et al, 2025<sup>83</sup></b>       | <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<br>acompanhamento de longo prazo / resumo de congresso | Pacientes ≥ 18 anos; N=313<br>Mediana de idade (N=313): 72 anos<br>CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias)<br>Mutação <i>skipping</i> no METex14<br>1L (N=164), 2L ou 3L (N=149)<br>Coortes A e C | Tepotinibe 500 mg<br>1x ao dia<br><br>Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável | Sem braço comparador                    | Data de corte: 20/05/2024<br><br>Acompanhamento ≥ 3 anos                                                 |
| <b>Gasking et al, 2025<sup>82</sup></b>       | <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<br>acompanhamento de longo prazo / resumo de congresso | Pacientes ≥ 18 anos; N=313<br>Mediana de idade: 72 anos<br>CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias)<br>Mutação <i>skipping</i> no METex14                                                          | Tepotinibe 500 mg<br>1x ao dia<br><br>Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável | Sem braço comparador                    | Data de corte: 20/05/2024<br><br>Acompanhamento ≥ 3 anos                                                 |
| <b>Mazieres et al, 2023<sup>49</sup></b>      | <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)<br>Mediana de idade: 72 anos                                                                                                                             | Tepotinibe (VISION)                                                                      | Regimes de imunoterapia                 | Data da busca: 13/06/2022                                                                                |
| <b>Mazieres et al, 2023<sup>79</sup></b>      | <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<br>acompanhamento de longo prazo                       | Pacientes ≥ 18 anos; N=313<br>Média de idade 1L: 74 anos<br>CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias)<br>Mutação <i>skipping</i> no METex14<br>1L (N=164), 2L ou 3L.<br>Coortes A e C               | Tepotinibe 500 mg<br>1x ao dia<br><br>Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável | Sem braço comparador                    | Data de corte: 20/11/22<br><br>Coorte A: 35 meses de seguimento.<br><br>Coorte C: 18 meses de seguimento |
| <b>Yang et al 2023<sup>81</sup></b>           | <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<br>Média de idade: 72 anos<br>Coortes A e C                                                                                                                                               | Tepotinibe 500 mg<br>1x ao dia<br><br>Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável | Sem braço comparador                    | Data de corte: 01/02/21<br><br>Média de duração do tratamento: 6,3 meses                                 |
| <b>Christopoulos et al, 2023<sup>43</sup></b> | <i>1381P TOGETHER: Pooled real-world datasets of METex14 skipping NSCLC and adjusted</i>                                                                                     | <i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>                                                                                      | TOGETHER 1L: N=26<br>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                                                                                                                                                                                                            |                                                                                          |                                                               |                                                                                                              |
| <b>Le et al, 2022<sup>65</sup></b>      | <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<br>Média de idade: 73,1 anos<br>CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias)<br>Mutação <i>skipping</i> no METex14<br>1L (N=69), 2L ou 3L<br>Coorte A (análise primária)          | Tepotinibe 500 mg<br>1x ao dia<br><br>Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável | Sem braço comparador                                          | Data de corte: 01/07/20<br><br>Coorte A: 16,4 meses de seguimento                                            |
| <b>Veillon et al, 2022<sup>80</sup></b> | <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<br>Média de idade: 72 anos<br>CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias)<br>Mutação <i>skipping</i> no METex14<br>1L (N=125), 2L ou 3L.<br>Coortes A e C                        | Tepotinibe 500 mg<br>1x ao dia<br><br>Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável | Sem braço comparador                                          | Data de corte: 01/07/20<br><br>Média de duração do tratamento: 5,1 meses                                     |
| <b>Vioix et al 2022<sup>91</sup></b>    | <i>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</i> | <i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i> (MAIC) / resumo de congresso                   | VISION<br>Média de idade:<br>VISION: 73,8 anos<br>KEYNOTE-189: 65 anos                                                                                                                                                      | Tepotinibe (VISION)                                                                      | Pembrolizumabe + Quimioterapia dupla de platina (KEYNOTE-189) | Data de corte: 02/2021                                                                                       |
| <b>Paik et al, 2020<sup>18</sup></b>    | <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<br>Média de idade: 74 anos<br>CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias)<br>Mutação <i>skipping</i> no METex14<br>População análise eficácia N=99<br>População análise segurança N=152 | Tepotinibe 500 mg<br>1x ao dia<br><br>Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável | Sem braço comparador                                          | Data de corte: 01/01/20<br><br>Eficácia: 17,4 meses de seguimento<br><br>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 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 <sup>50</sup> **  | 90                      | TRO de vida real, %                                      | Tepotinibe ou capmatinibe: 57,7%<br>Quimio-imunoterapia: 38,9%                                                                                                                                                            |
|                                     |                         | SLP de vida real, mediana (95% IC) meses                 | Sem diferença estatística entre as opções terapêuticas.<br>Tepotinibe ou capmatinibe: 9,07 meses (6,15–22,5)<br>Quimio-imunoterapia: 6,44 meses (4,96–12,0)<br>(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.<br>Tepotinibe ou capmatinibe: 21,8 meses (16,7–não alcançado)<br>Quimio-imunoterapia: 16,3 meses (14,8–41,1)<br>(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.<br>Inibidores de MET: 14 meses (95% IC, 9,2–28,8)<br>Imunoterapia ± Quimioterapia: 19,5 meses (95% IC, 12,0–não alcançado)                                        |
|                                     |                         |                                                          |                                                                                                                                                                                                                           |
| Wei et al, 2025 <sup>86</sup> **    | 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 <sup>84</sup> * | 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                                                                                                                                              |
| <b>Mazieres et al, 2025<sup>85</sup> *</b> | 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)                                                                                                                                  |
| <b>Gasking et al, 2025<sup>83</sup> *</b>  | 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                                                                                                                                                |
| <b>Gasking et al, 2025<sup>82</sup> *</b>  | 313 (coortes A+C)                             | Qualidade de vida relacionada à saúde       | Valores positivos indicam melhora:<br>EORTC QLQ-C30 GHS: -7,1 (26,66) (n=174)<br>EQ-5D-5L VAS: -10 (23,7) (n=172)<br>Valores negativos indicam melhora: |

|                                               |                                                        |                                                         |                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                               |                                                        |                                                         | EORTC QLQ-LC13 tosse: -6,1 (28,16) (n=175)<br>EORTC QLQ-LC13 dispneia: 7,1 (21,05) (n=175)<br>EORTC QLQ-LC13 dor torácica: -2,3 (28,13) (n=174)                                             |
|                                               |                                                        | EAs                                                     | Qualquer grau: 99% (Grau ≥ 3: 68,4%)<br>Qualquer grau relacionado à medicação: 91,7% (Grau ≥ 3: 36,1%)<br>Grave relacionado à medicação: 16,0%<br>Edema periférico: 67,7% (Grau ≥ 3: 11,8%) |
| <b>Mazieres et al, 2023<sup>49</sup> &gt;</b> | 3.989 (39 estudos)                                     | Maior TRO relatada em 1L, %                             | Tepotinibe: 60%<br>Regimes de imunoterapia: 33,3%                                                                                                                                           |
|                                               |                                                        | Maior SLP mediana relatada em 1L, meses                 | Tepotinibe: 15,9 meses<br>Regimes de imunoterapia: 4,1 meses                                                                                                                                |
|                                               |                                                        | Maior SG mediana relatada em 1L, meses                  | Tepotinibe: 21,1 meses<br>Regimes de imunoterapia: 48,3 meses                                                                                                                               |
|                                               |                                                        | Maior duração de resposta mediana relatada em 1L, meses | Tepotinibe: 46,4 meses<br>Regimes de imunoterapia: não reportado                                                                                                                            |
| <b>Mazieres et al, 2023<sup>79</sup> *</b>    | 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)                                                                                                                                                                                   |
|                                               |                                                        | EAs grau ≥ 3 relacionado à medicação, n (%)             | 109 (34,8)                                                                                                                                                                                  |
|                                               |                                                        | EAs grau ≥ 4 relacionado à medicação, n (%)             | 12 (3,8)                                                                                                                                                                                    |
| <b>Yang et al 2023<sup>81</sup> *</b>         | 1545 respostas                                         | Utilidade US EQ-5D-RL                                   | Linha de base<br>Global 0,687 (0,287) (n=242)<br>Sem tratamento prévio 0,689 (0,278) (n=117)                                                                                                |
|                                               |                                                        |                                                         | Pré-Progressão<br>Global 0,754 (0,250) (n=268)<br>Sem tratamento prévio 0,756 (0,255) (n=133)                                                                                               |
|                                               |                                                        |                                                         | Pós-Progressão                                                                                                                                                                              |
|                                               |                                                        |                                                         |                                                                                                                                                                                             |



|                                           |     |                                             |                                                                                                                   |
|-------------------------------------------|-----|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           |     |                                             | Global 0,704 (0,288) (n=185)<br>Sem tratamento prévio 0,673(0,316) (n=88)                                         |
|                                           |     | Utilidade US EORTC QLU-C10D                 | Linha de base<br>Global 0,705 (0,215) (n=242)<br>Sem tratamento prévio 0,707 (0,216) (n=117)                      |
|                                           |     |                                             | Pré-Progressão<br>Global 0,753 (0,195) (n=268)<br>Sem tratamento prévio 0,756 (0,199) (n=133)                     |
|                                           |     |                                             | Pós-Progressão<br>Global 0,708 (0,209) (n=185)<br>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 <sup>43</sup> Ψ | 137 | SLP                                         | Tepotinibe: 15,9 meses (11,3-N.E.)<br>Quimio + Imuno: 6,9 meses (5,7-29,4)<br>HR 0,52 (95% IC; 0,29;0,93; p=0,03) |
|                                           |     | SG                                          | Tepotinibe: 29,7 meses (19,1-N.E.)<br>Quimio + Imuno: 22,1 meses (12,6-N.E.)<br>HR 0,77 (p=0,38)                  |
| Le et al, 2022 <sup>65</sup> *            | 152 | Melhor resposta objetiva, % (95% IC)        | Sem tratamento prévio: 44,6%                                                                                      |
|                                           |     | TRO, % (95% IC)                             | Sem tratamento prévio: 44,9% (32,9-57,4)<br>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.)<br>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)<br>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 <sup>91</sup> #          | NR  | mSLP                                        | Favorece tepotinibe 14,6 meses (IC 95% 10,1)<br>HR 0,67 (95% IC; 0,43;1,07; p=0,091)                              |



|  |  |     |                                                      |
|--|--|-----|------------------------------------------------------|
|  |  | mSG | Quimio + Imuno: 22,3 meses<br>Tepotinibe: 23,6 meses |
|--|--|-----|------------------------------------------------------|

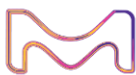


|                                     |     |                       |                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------|-----|-----------------------|-------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

|                                  |                           |                                       |                                                                                                                                       |
|----------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Paik et al, 2020 <sup>18</sup> * |                           |                                       | Levou a descontinuação permanente em: 20,4%                                                                                           |
|                                  |                           | EAs fatais relacionados ao tratamento | 1,2 % (3 pacientes)                                                                                                                   |
|                                  | 99 (coorte de eficácia)   | TRO por revisão independente          | 1L: 44,2%                                                                                                                             |
|                                  |                           | TRO avaliada pelo investigador        | 1L: 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%<br>Relacionado à medicação: 89%<br>Grave relacionado à medicação: 15%<br>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. † Publicação referente à comparação indireta MAIC entre VISION e TOGETHER. ‡ Publicações de mundo real. > Revisão sistemática.



### 3.3.1. VISION

No estudo VISION (Figura 3), os critérios de elegibilidade para inclusão foram pacientes com idade  $\geq 18$  anos, CPNPC avançado (localmente avançado ou metastático) confirmado histologicamente ou citologicamente, com a alteração do tipo *skipping* no METex14. Testagem para a detecção do *skipping* no METex14 foi realizada de forma centralizada em DNA livre circulante (cfDNA) obtido de plasma (biópsia líquida) ou pela avaliação de RNA obtido de tecido de biópsia tumoral fresco ou arquivado (biópsia tecidual). Os pacientes elegíveis possuíam doença mensurável de acordo com RECIST v1.1, status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* - ECOG de 0 ou 1 e nenhuma mutação no EGFR ou rearranjos em ALK. Foram considerados elegíveis para o estudo pacientes sem tratamentos prévios e pacientes que receberam uma ou mais linhas de terapia prévia. Aqueles que utilizaram tepotinibe como primeira linha tiveram resultados analisados separadamente. O uso prévio de imunoterapia foi considerado aceitável. Não foram incluídos pacientes previamente tratados com inibidores de MET.

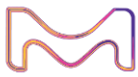
Apenas pacientes com metástases cerebrais assintomáticas foram incluídos no estudo. Foram excluídos aqueles com metástases sintomáticas, instabilidade neurológica, que receberam radiocirurgia estereotáxica ou Gamma Knife nas últimas duas semanas, que passaram por outra terapia para metástases cerebrais nas últimas quatro semanas, que aumentaram a dosagem de corticosteroides nas últimas duas semanas e aqueles com doença leptomeníngea.

Figura 3. Desenho do estudo VISION, coortes A + C



#### 3.3.1.1. Resultados encontrados para os desfechos de eficácia e segurança

A Tabela 7, bem como a Figura 4 e Figura 5 apresentam os resultados do acompanhamento de longo prazo do estudo VISION ( $\geq 3$  anos) das coortes A e C (N=313). Essas coortes são compostas por pacientes que não receberam tratamento prévio ou aqueles que passaram por até dois ciclos de tratamento anterior. Em seguida, são apresentados os



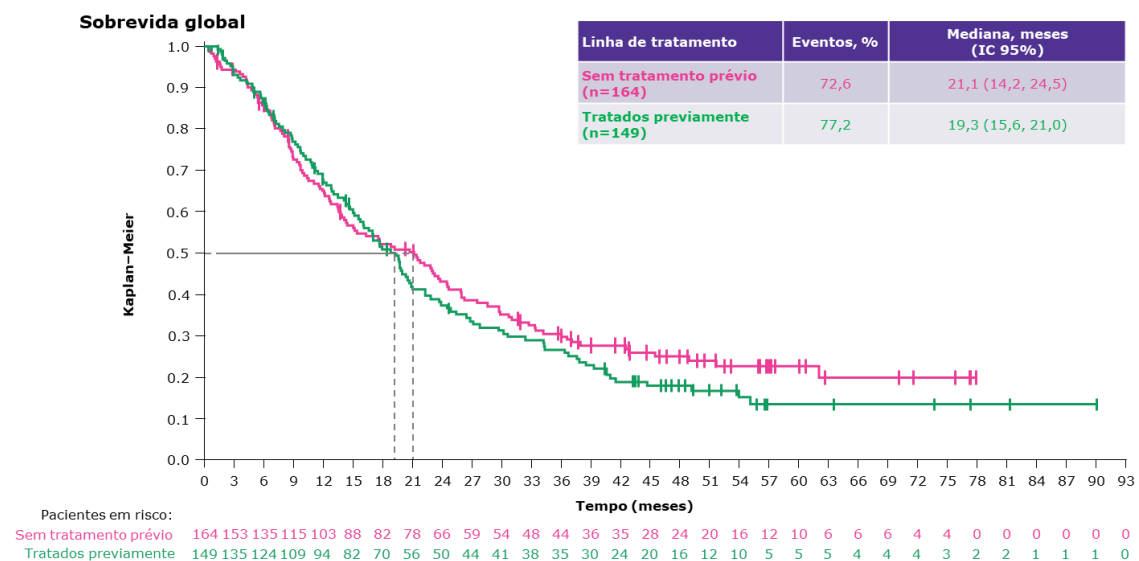
resultados considerando apenas a população sem tratamento prévio (N=164), que é o foco da proposta de incorporação atual<sup>85</sup>.

*Tabela 7. Resultados encontrados para os desfechos de eficácia no estudo VISION no acompanhamento de  $\geq 3$  anos.<sup>85</sup>*

| População incluída                | Taxa de resposta objetiva, % (IC 95%) | Sobrevida global, mediana em meses (IC 95%) | Sobrevida livre de progressão, mediana em meses (IC 95%) | Duração da resposta, mediana em meses (IC 95%) |
|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>População total</b>            | 51,8 (46,1–57,4)                      | 19,7 (16,2–22,3)                            | 11,2 (9,5–13,8)                                          | 18,0 (12,6–31,8)                               |
| <b>1L (Sem tratamento prévio)</b> | 57,9 (50,0–65,6)                      | 21,1 (14,2–24,5)                            | 12,6 (9,7–17,7)                                          | 31,7 (13,8–46,4)                               |
| <b>2L+ (Tratados previamente)</b> | 45,0 (36,8–53,3)                      | 19,3 (15,6–21,0)                            | 11,0 (8,2–13,7)                                          | 12,6 (9,5–18,6)                                |

Legenda: 1L: primeira linha. IC: intervalo de confiança. NE: não estimado.

*Figura 4. Kaplan-Meier de SG do estudo VISION no acompanhamento de  $\geq 3$  anos de acordo com a linha de tratamento.*



Fonte: adaptado de Mazieres J, et al. J Thorac Oncol. 2025;20(3):S-59-S60.<sup>85</sup> Apresentação de pôster.



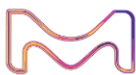
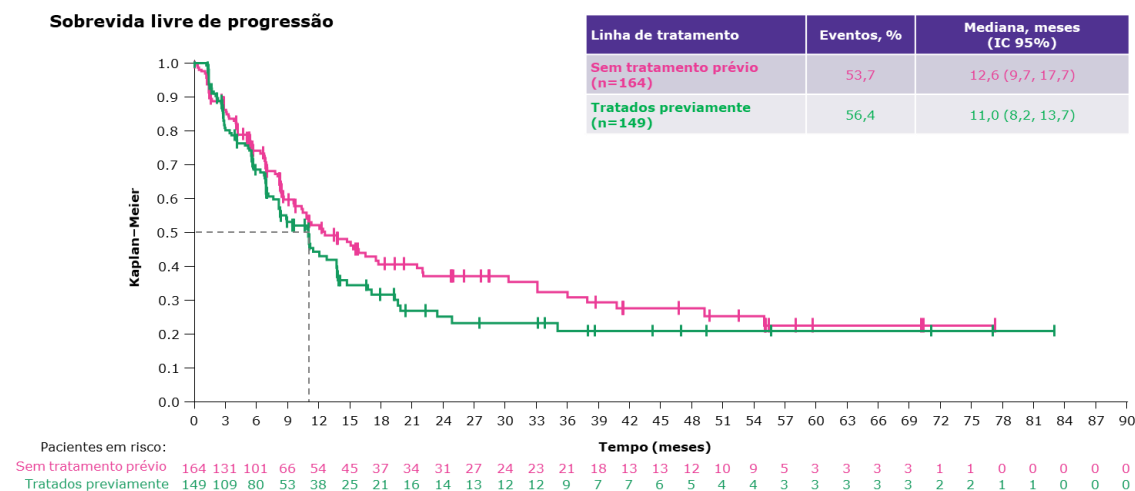


Figura 5. Kaplan-Meier de SLP do estudo VISION no acompanhamento de  $\geq 3$  anos de acordo com a linha de tratamento.

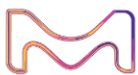


Fonte: adaptado de Mazieres J, et al. *J Thorac Oncol.* 2025;20(3):S-59-S60.<sup>85</sup> Apresentação de pôster.

Dos 313 pacientes, 18,2% (N=57) apresentavam metástases cerebrais na linha de base. Nestes, a TRO sistêmica foi 56,1%, com uma duração média da resposta de 9,0 meses<sup>84</sup>.

Os resultados de longo prazo com tepotinibe em subgrupos de pacientes clinicamente relevantes, mostraram eficácia robusta e duradoura, consistente com os achados da população geral. Em pacientes com menos de 75 anos, a TRO foi 55,4% com uma duração mediana da resposta de 19,4 meses. Para pacientes com 75 anos ou mais, a TRO foi 46,5% e a duração mediana da resposta foi 15,7 meses. Pacientes com histórico de tabagismo apresentaram uma TRO de 56,4% e uma mediana de duração da resposta de 18,0 meses, enquanto aqueles sem histórico de tabagismo tiveram uma TRO de 47,4% e mediana de duração da resposta de 20,8 meses<sup>84</sup>.

Além de analisar a eficácia de tepotinibe em primeira linha o estudo VISION também mensurou a eficácia sua em linhas posteriores (2L+), assim todos os desfechos de eficácia para os demais esquemas terapêuticos (quimioterapia, imunoterapia e imunoterapia associada à quimioterapia) usados em linhas prévias ao tepotinibe foram publicados, fornecendo um cenário de uso em primeira linha de terapias não específicas para a mutação METex14. Considerando todos os tipos de tratamento administrados em linhas prévias (n=149), a TRO foi 28,9%, SLP mediana de 5 meses e duração de resposta mediana de 6 meses.<sup>83</sup> Especificamente para quimioterapia baseada em platina (n=99), os resultados de TRO, SLP mediana e duração de resposta mediana foram de 29,3%, 5 meses e 4 meses, respectivamente. Para imunoterapia em monoterapia (n=59), a TRO foi 22,0%, a SLP mediana de 4 meses e a duração de resposta mediana de 6 meses. Por fim, para pacientes que fizeram uso de imunoterapia associada à

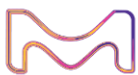


quimioterapia (n=22), esquema terapêutico mais comum na saúde suplementar, a TRO, SLP e duração de resposta medianas foram, respectivamente, 22,7%, 5 meses e 5 meses.<sup>87,88</sup> Esses resultados demonstram a eficácia sub-ótima alcançada com terapias não específicas para a mutação METex14.

Entre os EAs esperados com o uso do tepotinibe, o mais comum é o edema periférico, comum nesta classe terapêutica, ocorrendo em 67,7% dos pacientes ao considerar qualquer grau e 11,8% em grau  $\geq 3$ <sup>89</sup>. Na maioria dos casos, o edema se resolve nas primeiras semanas de tratamento, por redução da dose ou interrupção temporária do tratamento.<sup>82</sup> Apenas 6,1% dos pacientes descontinuaram permanentemente o tratamento devido ao edema.<sup>89</sup> Outros eventos adversos relatados foram hipoalbuminemia, efusão pleural, eventos gastrointestinais e aumento nas taxas de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase.<sup>80</sup> Ocorreram três casos de EAs fatais relacionados ao tratamento pelos seguintes motivos: falha hepática aguda, falha respiratória aguda e agravamento de dispneia. Em termos de segurança, 36,1% dos pacientes apresentaram eventos adversos de grau 3 ou superior relacionados à medicação, resultando em uma taxa de descontinuação permanente de 15,7% devido a eventos adversos relacionados ao tratamento.<sup>89</sup>

### **3.3.1.2. Resultados encontrados na avaliação de impacto na qualidade de vida dos indivíduos**

Dois instrumentos foram utilizados para avaliação do impacto de tepotinibe na qualidade de vida: a versão com 30 itens do questionário de qualidade de vida da Organização Europeia para Qualidade de Vida em Pesquisa e Tratamento de Câncer (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – EORTC QLQ-C30*) e o questionário de 5 dimensões e 5 níveis do grupo Europeu de Qualidade de Vida (*EQ-5D-5L*). Os pacientes responderam os questionários no primeiro dia de tratamento, a cada seis semanas durante os nove meses seguintes e depois a cada 12 semanas até o final do tratamento. No artigo de Yang e colaboradores, medidas de utilidade foram derivadas de 273/291 pacientes (EQ-5D-5L, 1545 observações; EORTC, 1546 observações). A utilidade média do EQ-5D-5L aumentou após o início do tepotinibe, de  $0,687 \pm 0,287$  no início para  $0,754 \pm 0,250$  antes da progressão e diminuiu após a progressão ( $0,704 \pm 0,288$ ). Utilidades derivadas do EORTC mostraram tendências semelhantes ( $0,705 \pm 0,215$ ,  $0,753 \pm 0,195$  e  $0,708 \pm 0,209$ , respectivamente). Estimativas feitas em outros países, como Canadá, Reino Unido e Taiwan mostraram tendências comparáveis.



No acompanhamento de 3 anos do estudo VISION, reportado por Gasking e colaboradores, o resultado para o questionário de EORTC QLQ-C30 GHS foi -7,1 (26,66) (n=174), e para o questionário de EQ-5D-5L VAS foi -10 (23,7) (n=172), com resultados positivos indicando melhora nos sintomas. O questionário EORTC QLQ-LC13 foi utilizado para medir os sintomas específicos de tosse, dispneia e dor torácica. Para estes, os valores foram de -6,1 (28,16) (n=175), 7,1 (21,05) (n=175) e -2,3 (28,13) (n=174), respectivamente, com resultados negativos indicando melhora nos sintomas.<sup>82</sup>

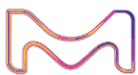
### **3.3.2. MAIC de tepotinibe (VISION) vs quimio-imunoterapia (KEYNOTE-189) em primeira linha (Vioix et al, 2022)<sup>91</sup>**

Ao comparar as características dos pacientes a partir dos dados da coorte A+C do estudo VISION com o estudo clínico KEYNOTE-189, foram observadas importantes diferenças entre as populações. Uma quantidade substancial do tamanho da amostra foi perdida ao ponderar os pacientes do estudo VISION (aproximadamente 70% do tamanho da amostra total). O status do MET não foi mensurado no estudo KEYNOTE-189 e o status PD-L1 não foi coletado no estudo VISION.

Em comparação com pembrolizumabe + pemetrexede + platina, tepotinibe teve uma mediana de SLP numericamente maior, com uma melhora de 4,3 meses; a SLP também foi consistentemente maior com tepotinibe ao longo do período analisado. Tepotinibe também apresentou uma mediana de SG numericamente maior (melhora de 1,3 meses), com tepotinibe apresentando maior SG nos primeiros 24 meses e com SG semelhante após esse período. Há incerteza na comparação, considerando o tamanho de amostra após o ajuste por pareamento. Portanto, os resultados devem ser interpretados com cautela e, embora tepotinibe apresente resultados numericamente melhores nessa análise, a interpretação mais conservadora permite afirmar que tepotinibe tem eficácia comparável a combinação quimio-imunoterapia para o tratamento do CPNPC com alterações do tipo *skipping* no METex14.

### **3.3.3. MAIC de tepotinibe (VISION) vs quimio-imunoterapia de dados de vida real (TOGETHER) (Christopoulos et al, 2023)<sup>43</sup>**

O estudo TOGETHER foi desenvolvido pela combinação de bases de dados de mundo real de pacientes com CPNPC positivos para a mutação *skipping* no METex14 com o objetivo de aferir desfechos do mundo real antes da aprovação dos inibidores do MET. Esses resultados são comparados aos resultados obtidos no estudo VISION, no qual uma população semelhante foi



tratada com tepotinibe. Sete conjuntos de dados foram utilizados para analisar a sobrevida livre de progressão no mundo real (SLP<sub>mr</sub>) e a sobrevida global no mundo real (SG<sub>mr</sub>). A comparação indireta com o estudo VISION foi realizada por meio de pareamento por escore de propensão de pacientes que receberam imunoterapia (IT) em primeira linha ou com quimioterapia (IT+QT) para ajuste às características dos pacientes com biópsias de tecido positivas que receberam tepotinibe em primeira linha no estudo VISION. Os resultados mostraram que os pacientes tratados com tepotinibe em primeira linha tiveram uma sobrevida livre de progressão e uma sobrevida global mais longas em comparação com aqueles que receberam imunoterapia mais quimioterapia ou imunoterapia sozinha. Tepotinibe apresentou SLP<sub>mr</sub> mediana de 15,9 meses, comparado a 6,9 meses de quimioterapia + imunoterapia (HR=0,52; P=0,03). Com relação a SG<sub>mr</sub> mediana, quimioterapia + imunoterapia apresentaram 22,1 meses e o tepotinibe apresentou 29,7 meses (HR=0,77; p=0,38).

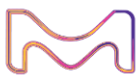
Em resumo, a análise retrospectiva do TOGETHER mostrou resultados insatisfatórios para pacientes com CPCNP com mutação *skipping* no METex14 que receberam tratamento padrão em comparação aos resultados observados com a terapia para alvo molecular específico com tepotinibe.

#### **3.3.4. CPNPC com mutação *skipping* no METex14: Revisão sistemática da literatura da epidemiologia, características clínicas e desfechos (Mazieres et al, 2023)<sup>49</sup>**

A revisão sistemática de Mazieres e colaboradores incluiu 39 publicações que reportaram desfechos clínicos para variados esquemas terapêuticos no CPNPC com mutação *skipping* no METex14: inibidores de MET, quimio-imunoterapia, quimioterapia isolada e imunoterapia em monoterapia.

Os achados sugerem que terapias-alvo para MET estão associadas a melhores resultados de eficácia frente a outros tratamentos. Na primeira linha de tratamento, a TRO variou entre 50,7 e 68,8% com inibidores de MET, atingiu 33,3% com regimes de imunoterapia, e variou entre 23,1 e 27,0% com quimioterapia. Resultados positivos também foram observados para inibidores de MET em pacientes com metástases cerebrais. Neste perfil de pacientes, inibidores de MET atingiram TRO intracraniana e SLP de 87,3% e 14,1 meses em primeira linha, enquanto para a imunoterapia, a TRO foi apenas 27,3%, sem dados reportados para SLP.

Apesar das análises demonstrarem superioridade de inibidores de MET em relação aos resultados de eficácia, foram incluídos, na revisão, ensaios clínicos e estudos de mundo real com



alta variabilidade entre si, e devido as análises serem baseadas em comparações indiretas, os resultados devem ser avaliados com cautela.

### **3.3.5. Segurança de mundo real de tepotinibe (Wei et al, 2025)<sup>86</sup>**

A publicação utilizou dados de mundo real de segurança coletados através da base FAERS (*Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System*). Foram incluídos 521 relatos de eventos adversos, que versavam sobre 1.385 EAs.

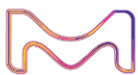
Em relação aos desfechos de eventos adversos (EA), os óbitos ( $n = 142$ , 27,3%) foram os mais frequentemente documentados, seguidos por outros desfechos graves ( $n = 133$ , 21,7%) e hospitalização ( $n = 86$ , 16,5%). Um pequeno número de outros EAs graves, incluindo aqueles com risco de morte ( $n = 4$ , 0,8%) e aqueles que resultaram em incapacidade ( $n = 3$ , 0,6%), também foram relatados. O estudo confirmou os principais eventos adversos listados em bula do medicamento, como edema periférico e aumento da creatinina sérica. Além disso, foram identificados novos sinais de alerta, como perda auditiva e distúrbio do paladar. O tempo mediano para o início dos EAs foi 39 dias, com 43,88% dos EAs ocorrendo no primeiro mês de tratamento.

Esses achados oferecem informações sobre a segurança do tepotinibe no mundo real, orientando, assim, seu uso mais seguro e informado na prática clínica.

### **3.3.6. Inibidores de tirosina quinase MET versus imunoterapia ± quimioterapia para tratamento de primeira linha em pacientes com CPNPC com mutação do tipo skipping METex14 (Pecci et al, 2025)<sup>50</sup>**

A análise de mundo real conduzida por Pecci e colaboradores se trata de um estudo retrospectivo, multicêntrico e observacional, de condução independente, que comparou o desempenho de inibidores de MET e imunoterapia ± quimioterapia no tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC com mutação do tipo *skipping* no METex14.

Entre 158 pacientes considerados elegíveis para este estudo, 80 receberam inibidores de MET e 78 receberam imunoterapia ± quimioterapia em primeira linha. Em relação à escolha detalhada do tratamento de primeira linha, os agentes terapêuticos mais comumente administrado foram tepotinibe ou capmatinibe em 33,5% ( $n = 53$ ) dos pacientes, seguido por monoterapia com imunoterapia (25,9%,  $n = 41$ ), quimio-imunoterapia (23,4%,  $n = 37$ ), crizotinibe (13,9%,  $n = 22$ ) e outros inibidores de MET (3,3%,  $n = 5$ ).



Os resultados obtidos por pacientes em uso de tepotinibe ou capmatinibe (n=53), inibidores seletivos para MET, foram numericamente superiores à quimio-imunoterapia para todos os desfechos: SG de 21,8 meses (16,7-NR) *versus* 16,3 meses (14,8-41,1), SLP de mundo real de 9,07 meses (6,15-22,5) *versus* 6,44 (4,96-12,0), e TRO de 57,7% *versus* 38,9%, entretanto, não foi alcançada diferença estatisticamente significativa entre os regimes terapêuticos.

Em relação à segurança, observou-se uma taxa mais alta de EARTs de qualquer grau em pacientes que receberam inibidores de MET como terapia de primeira linha em comparação com imunoterapia ± quimioterapia (60% vs. 35,9%,  $P = 0,004$ ), todavia nenhuma diferença em termos de incidência de EARTs de grau 3-4 ( $P = 0,9$ ) e descontinuação permanente ( $P = 0,2$ ) entre os esquemas terapêuticos foi observada. Em pacientes tratados com inibidores de MET, o EART mais comum foi edema periférico, detectado em 34% dos casos, enquanto em pacientes tratados com imunoterapia ± quimioterapia, o EART mais comum foi pneumonite, seguido por eventos cutâneos e hematológicos, ambos observados em 7,7% dos pacientes.

### **3.3.7. Análise de risco de viés**

A avaliação do risco de viés direcionada ao estudo principal - VISION (Tabela 8), foi considerada como de alta qualidade. O VISION apresentou todos os critérios que foram avaliados nessa adaptação da escala de NewCastle-Ottawa. A análise das MAICs incluídas deve ser avaliada com cautela, visto que não dispomos de ferramentas estabelecidas para a avaliação do viés de resumos nesta categoria de estudo. Esta lacuna gera incertezas quanto à efetividade comparativa, uma vez que os domínios avaliados se equiparam entre aqueles apresentados e os ausentes nos estudos que empregaram essa metodologia (Tabela 9). Ainda, a ausência de determinados domínios pode ser atribuída à natureza das publicações, que frequentemente enfrentam limitações de caracteres, por serem resumos de congresso. Apesar das limitações mencionadas, é imperativo destacar que a MAIC continua a fornecer resultados relevantes para entender a superioridade de tepotinibe frente à terapia padrão, quimio-imunoterapia. A análise de risco de viés da revisão sistemática da literatura foi realizada pela ferramenta ROBIS (Tabela 10) e, por fim, para os estudos de mundo real, considerou-se a ferramenta ROBINS-E (Tabela 11).

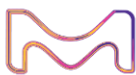


Tabela 8. Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais incluídos, através da escala de NewCastle-Ottawa.

| 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.<sup>76</sup>

| 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 |                                   |                                                     |                                                    |                                                |                                                            |                                      |

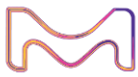


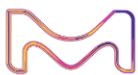
Tabela 10. Risco de viés de acordo com os domínios da ferramenta ROBIS

| 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 |
|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|-------|
| <b>Mazieres et al, 2023</b> | 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 |
|--------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------------------|----------------------|----------------------------|---------------------|--------------------|-------|
| <b>Wei et al, 2025</b>   | Alto                 | Alto                  | Baixo                                | Baixo                | Alto                       | Baixo               | Alto               | Alto  |
| <b>Pecci et al, 2025</b> | Alto                 | Alto                  | Baixo                                | Baixo                | Alto                       | Baixo               | Alto               | Alto  |





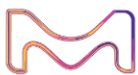
### 3.4. DISCUSSÃO

As alterações do oncogene MET foram recentemente identificadas e caracterizadas como fatores etiológicos fundamentais na origem do CPNPC. O receptor tirosina quinase MET é um receptor de superfície celular capaz de mediar efeitos pleiotrópicos, incluindo migração celular, sobrevivência e proliferação. Acredita-se que as mutações MET do tipo *skipping* no éxon 14 resultem em uma alteração no transcrito de RNA mensageiro, resultando em uma proteína mais estável, com hiperatividade da sinalização celular mediada por MET, contribuindo para a proliferação celular, sobrevivência, invasão, e metastatização.

Em comparação com o CPNPC de tipo “selvagem” (não caracterizados quanto a biomarcadores), os pacientes com alterações primárias tipo *skipping* no METex14 são frequentemente indivíduos mais velhos com histologia de adenocarcinoma.

A escolha do tratamento para o câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) requer uma avaliação cuidadosa de diversos fatores essenciais. Entre eles, destaca-se a identificação da presença ou ausência de alterações genômicas oncogênicas, que direcionam o uso de terapias-alvo específicas e influenciam diretamente a eficácia do tratamento.<sup>44,110</sup> A identificação de alvos moleculares permite a seleção de terapias personalizadas, melhorando a resposta ao tratamento e prolongando a sobrevida dos pacientes<sup>44,110</sup>. Também é fundamental considerar características do tumor, como localização e volume, assim como aspectos clínicos do paciente, incluindo idade, status de performance e comorbidades, para adequar a estratégia terapêutica de forma individualizada, mas a avaliação integral do paciente e do tumor são essenciais para escolher o tratamento mais adequado, considerando benefícios clínicos e tolerabilidade<sup>110,115</sup>. É igualmente prioritário garantir que a terapia selecionada preserve a qualidade de vida do paciente, buscando maximizar os benefícios clínicos, evitando efeitos colaterais desnecessários e oferecendo melhor experiência, como por exemplo melhor comodidade posológica.<sup>116,117</sup> Além disso, é crucial assegurar que o paciente tenha amplo acesso a todas as opções terapêuticas recomendadas pelas diretrizes internacionais, promovendo decisões informadas e abrangentes que considerem os aspectos clínicos, biológicos e sociais.

A baixa prevalência dessa doença (cerca de 3% dos CPNPC) é um obstáculo para a condução de um ensaio clínico controlado randomizado. Nesse cenário, o estudo VISION (NCT02864992) fica estabelecido como a mais relevante e confiável fonte de evidências em relação ao tamanho do efeito de tepotinibe para a população específica à qual o medicamento se destina. 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

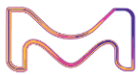


prévio. Mais detalhes sobre os estágios de desenvolvimento clínico de inibidores de MET já aprovados no país e demais inibidores em estudo estão descritos no Apêndice 4.

O estudo VISION é um ensaio de fase II multicêntrico que demonstrou, entre pacientes com CPNPC portadores da mutação *skipping* no METex14 tratados na primeira linha, uma sobrevida global mediana de 21,1 meses e sobrevida mediana livre de progressão de 12,6 meses. A duração mediana da resposta foi 31,7 meses, e a taxa de resposta objetiva foi 57,9%.<sup>85</sup> Além disso, de acordo com dados publicados por Gasking e colaboradores (2025), não houve piora nos sintomas de dispneia e dor torácica, e houve melhora significativa da tosse.<sup>82</sup> Finalmente, há um benefício adicional importante associado ao tepotinibe: resultados positivos para todos os desfechos de eficácia nos casos de pacientes com metástases cerebrais (SG: 17,5 meses (10,0-22,3); SLP mediana: 8,5 meses (6,8-19,4); duração mediana da resposta: 9,0 meses (6,8-31,7)).<sup>97</sup>

O VISION também avaliou o perfil de segurança de tepotinibe, que se mostrou uma droga tolerável. O principal evento adverso relacionado ao tratamento foi o edema periférico, que ocorreu em 67,7% dos pacientes<sup>82</sup> – um EA manejável por intervenções simples e/ou redução de dose. 36,1% dos pacientes em uso de tepotinibe apresentaram eventos adversos de grau 3 ou superior relacionados à medicação, resultando em uma taxa de descontinuação permanente de 15,7% devido a eventos adversos relacionados ao tratamento.<sup>89</sup> Em contraste, o estudo KEYNOTE-189 registrou eventos adversos relacionados ao tratamento em 52,3% dos pacientes que receberam pembrolizumabe combinado com pemetrexede e platina, com uma taxa de descontinuação de 27,4% pelo uso da combinação de imunoterapia com quimioterapia.<sup>90</sup> É válido mencionar a probabilidade da ocorrência de eventos adversos graves e potencialmente fatais, como neutropenia grave (em 16% dos casos) ou trombocitopenia grave (em 8,4% dos casos). Com tepotinibe, neutropenia e trombocitopenia são considerados eventos raros, sendo o edema periférico grave o com maior probabilidade da ocorrência, levando à descontinuação de tratamento em 6,1% dos casos.<sup>90</sup>

Cabe mencionar que o perfil de segurança de tepotinibe foi confirmado em um estudo de mundo real, que encontrou, entre os principais EAs reportados, edema periférico e aumento da creatinina sérica.<sup>86</sup> O edema periférico é frequente em pacientes tratados com inibidores de MET, geralmente de intensidade leve a moderada, e raramente requer interrupção do tratamento. O diagnóstico e manejo precoces, junto com a educação do paciente, são fundamentais para minimizar o impacto clínico e garantir a adesão ao tratamento. O controle do edema pode ser feito com diuréticos, elevação dos membros, meias de compressão, exercícios e mudanças na dieta, sendo necessário ajustar a dose ou suspender o medicamento em casos persistentes de grau 2 ou mais.<sup>114</sup>



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 *skipping* 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.

Na MAIC de Vioix e colaboradores<sup>91</sup> e no estudo TOGETHER<sup>43</sup>, foram comparados tepotinibe com quimio-imunoterapia, demonstrando uma superioridade numérica da terapia-alvo em termos de eficácia na população METex14. Esse tipo de comparação indireta foi também considerado durante processos de incorporação por outras agências de ATS, como o NICE, que, mesmo pontuando as limitações inerentes da metodologia desses estudos, reforçou que foram apropriados para a tomada de decisão favorável. O NICE ainda destacou a necessidade de mais opções de terapias para os pacientes com CPNPC com a mutação no METex14 e, também, pontuou benefícios clínicos e econômicos relevantes deste medicamento<sup>105</sup>.

Resultados muito semelhantes foram obtidos no estudo de mundo real conduzido por Pecci e colaboradores (2025), que identificou SG, SLP e TRO numericamente superiores para inibidores de MET altamente seletivos (tepotinibe ou capmatinibe) frente à quimio-imunoterapia, embora sem significância estatística.<sup>50</sup>

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 que tepotinibe desempenha pelo menos tão bem quanto a combinação quimio-imunoterapia 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 (Tabela 12). Isso reforça a robustez dos dados, apesar das limitações inerentes a cada tipo de estudo.

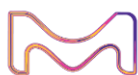
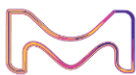


Tabela 12. Desfechos de eficácia observados nas publicações incluídas na revisão sistemática<sup>43,50,85,91</sup>

|     | VISION<br>(1L, N=164,<br>acompanhamento de<br>3 anos) | Vioix e<br>colaboradores<br>(1L, N não reportado) | TOGETHER<br>(1L, N=111)                        | Pecci e<br>colaboradores<br>(1L, N=53, tepotinibe<br>ou capmatinibe) |
|-----|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| SG  | 21,1 meses<br>(95% IC: 14,2 –<br>24,5)                | 23,6 meses                                        | 29,7 meses<br>(95% IC: 19,1 – não<br>estimado) | 21,8 meses<br>(95% IC: 16,7 – não<br>atingido)                       |
| SLP | 12,6 meses<br>(95% IC: 9,7 – 17,7)                    | 14,6 meses<br>(95% IC: 10,1 – não<br>atingido)    | 15,9 meses (95% IC:<br>11,3 – não estimado)    | 9,07 meses<br>(95% IC: 6,15-22,5)                                    |
| TRO | 57,9%<br>(95% IC: 50-65,6)                            | NR                                                | NR                                             | 57,7%<br>(30/52)                                                     |

Ainda, salientamos que não existem opções de terapias-alvo específicas para o CPNPC com mutação *skipping* 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.

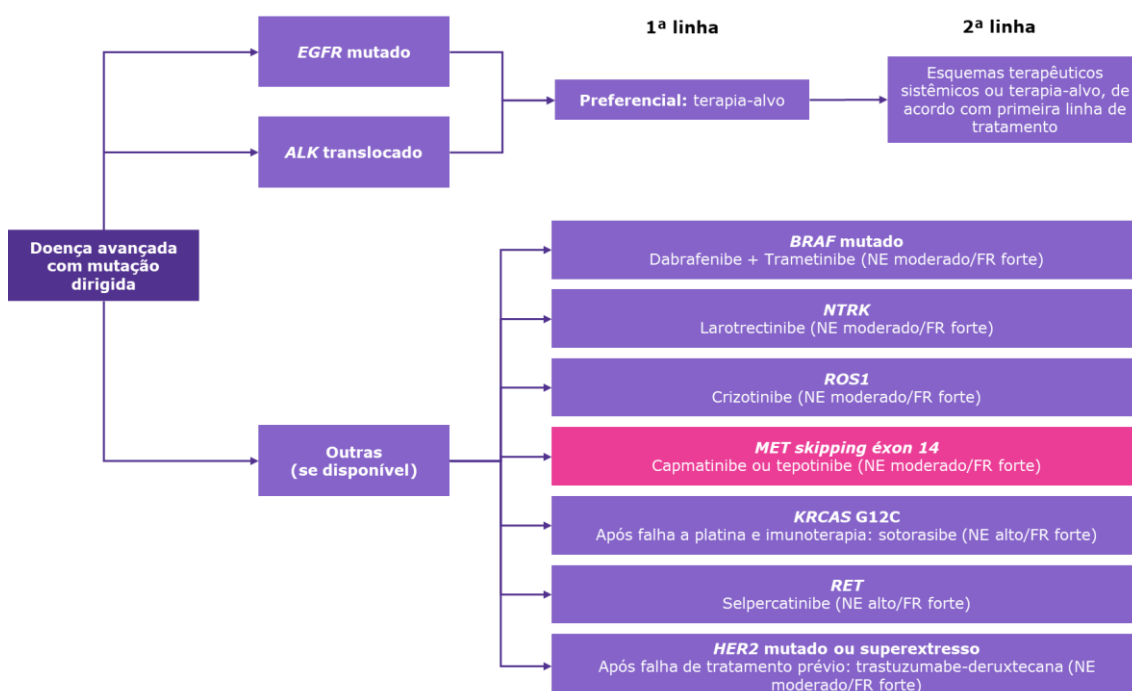


#### 4. DIRETRIZES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

No Brasil, para o CPNPC avançado com mutação do tipo *skipping* no éxon 14 do gene MET, a diretriz da Sociedade Brasileira Oncologia Clínica (SBOC) recomenda o uso de tepotinibe ou de agente da mesma categoria.

As diretrizes clínicas atuais da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomendam fortemente a realização de testes moleculares antes do início de um tratamento para doença avançada. Se um marcador oncogênico preditivo, como EGFR, ALK, ROS1, RET ou alterações tipo *skipping* no METex14, for identificado em um paciente com CPNPC, o início do tratamento direcionado com o respectivo agente aprovado deve ser aplicado sempre que possível (Tabela 2, Figura 6, Figura 7, Figura 8, Figura 9)<sup>44,46,47,110</sup>.

Figura 6. Fluxograma para tratamento de CPNPC avançado com mutação dirigida. Adaptado de Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica.<sup>44</sup>



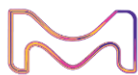
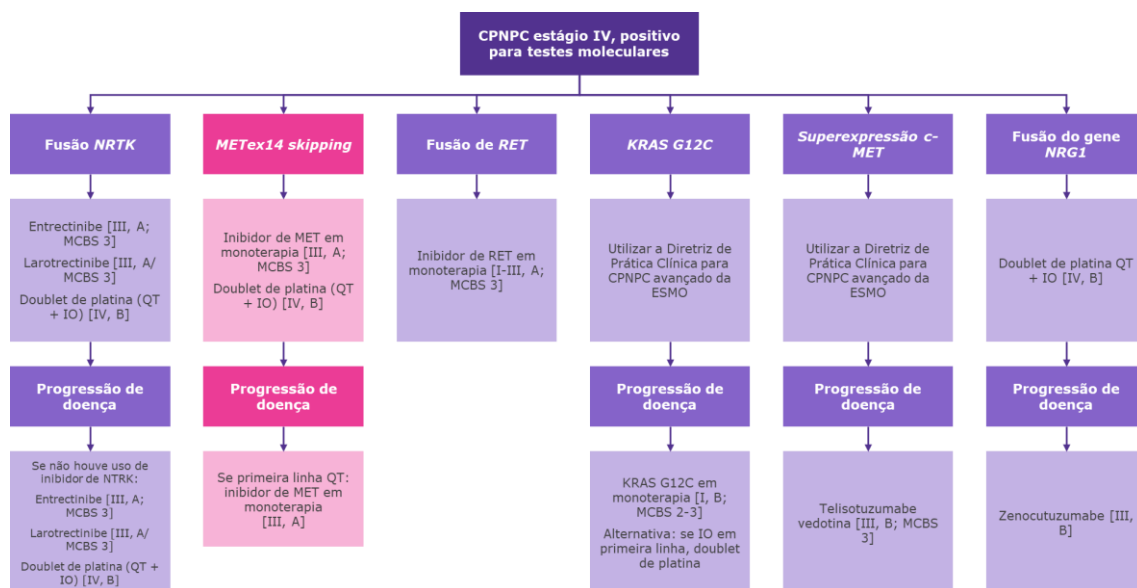
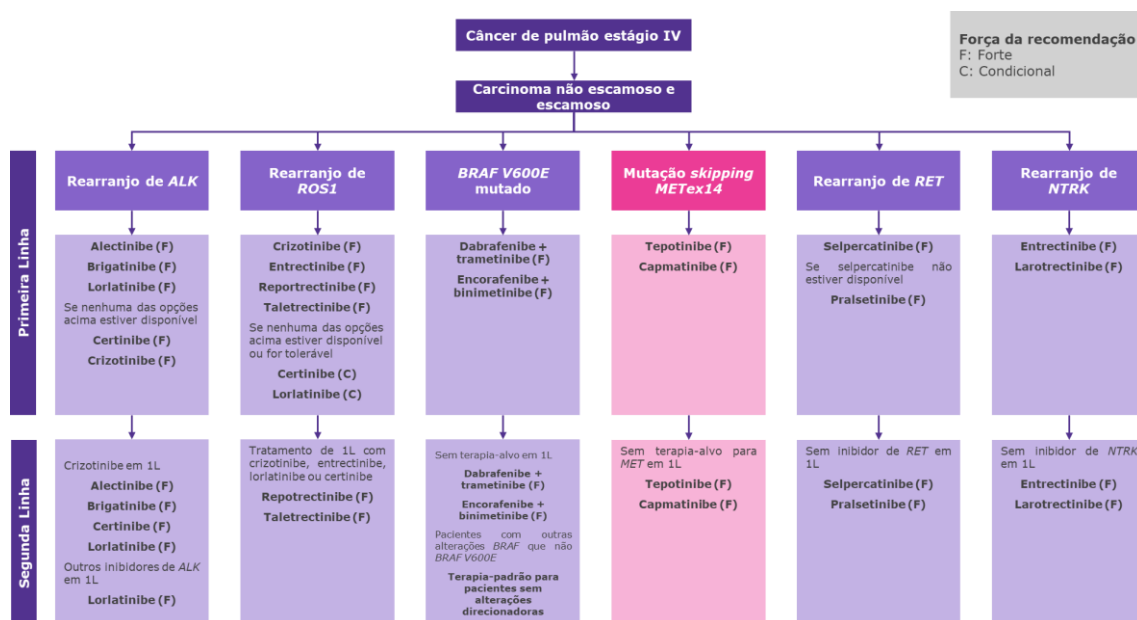


Figura 7. Fluxograma para tratamento de CPNPC avançado com mutação dirigida. Adaptado de European Society for Medical Oncology Living Guideline.<sup>46</sup>



III: Estudo de coorte prospectiva. A: Forte evidência para eficácia com benefício clínico substancial, fortemente recomendado. IV: Estudo de coorte retrospectiva ou estudo de caso-controle. B: Forte ou moderada evidência para eficácia, mas com benefício clínico limitado, recomendado de modo geral.<sup>46</sup>

Figura 8. Fluxograma para tratamento de CPNPC avançado com mutação dirigida. Adaptado de American Society of Clinical Oncology Living Guideline.<sup>47</sup>



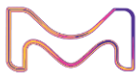
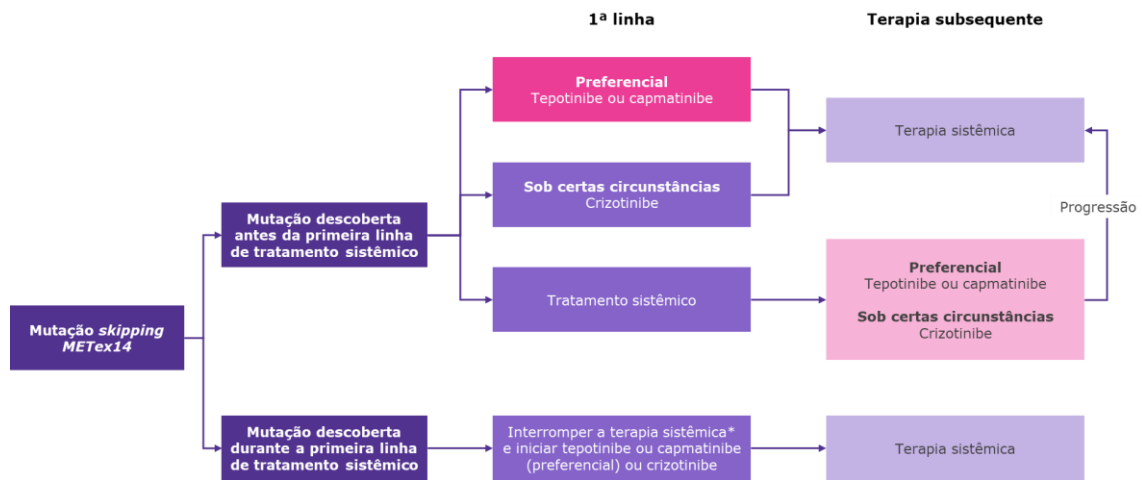
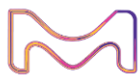


Figura 9. Fluxograma para tratamento de CPNPC avançado com mutação dirigida. Adaptado de National Comprehensive Cancer Network.<sup>110</sup>

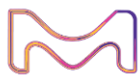




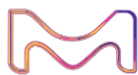
## 5. REFERÊNCIAS

- 1 Burgers JA, Arance A, Ashcroft L, Hodgetts J, Lomax L, Thatcher N. Identical chemotherapy schedules given on and off trial protocol in small cell lung cancer: response and survival results. *Br J Cancer* 2002; 87(5): 562-6.
- 2 NHS. Lung cancer. <https://www.nhs.uk/conditions/lung-cancer/> (acessado fevereiro 2026).
- 3 INCA. Câncer de pulmão. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao> (acessado fevereiro 2026).
- 4 Ganti AK, Klein AB, Cotala I, Seal B, Chou E. Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer in the US. *JAMA Oncol* 2021; 7(12): 1824-32.
- 5 Baldotto CS, Julian GS, Mascarenhas E, et al. Padrões de tratamento, uso de recursos e custo do câncer de pulmão de não pequenas células avançado em instituições brasileiras privadas. *J Bras Econ Saúde* 2018; 10(2): 86-106.
- 6 Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med* 2011; 32(4): 669-92.
- 7 Friedlaender, A. et al. *Biomark Res* . 2024 Feb 12;12(1):24. doi: 10.1186/s40364-024-00566-0
- 8 "From knowledge to action: The journey toward targeting the MET pathway via MET exon 14 skipping Wiktorja Bogdanska PharmD, BCOP, Paul K. Paik MD <https://doi.org/10.1002/cncr.35782>Digital Object Identifier (DOI)"
- 9 Koch JP, Aebbersold DM, Zimmer Y, Medova M. MET targeting: time for a rematch. *Oncogene* 2020; 39(14): 2845-62.
- 10 Owusu BY, Galemno R, Janetka J, Klampfer L. Hepatocyte Growth Factor, a Key Tumor-Promoting Factor in the Tumor Microenvironment. *Cancers (Basel)* 2017; 9(4).
- 11 Smyth EC, Sclafani F, Cunningham D. Emerging molecular targets in oncology: clinical potential of MET/hepatocyte growth-factor inhibitors. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1001-14.
- 12 Drilon A, Cappuzzo F, Ou SI, Camidge DR. Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? *J Thorac Oncol* 2017; 12(1): 15-26.
- 13 Wang F, Liu Y, Shum E, et al. Abstract 4907: A novel functional analysis of MET exon 14 skipping mutation in regulation of tumor cell invasion and metastasis. *Tumor Biology*; 2020. p. 4907-.
- 14 Tong JH, Yeung SF, Chan AW, et al. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. *Clin Cancer Res* 2016; 22(12): 3048-56.
- 15 Cainap C, Balacescu O, Cainap SS, Pop LA. Next Generation Sequencing Technology in Lung Cancer Diagnosis. *Biology (Basel)* 2021; 10(9).
- 16 Aisner DL, Rumery MD, Merrick DT et al. Do More With Less: Tips and Techniques for Maximizing Small Biopsy and Cytology Specimens for Molecular and Ancillary Testing: The University of Colorado Experience. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:1206–20
- 17 Crowley E, Nicolantonio F, Loupakakis F, Bardelli A. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:472–84
- 18 Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med* 2020; 383(10): 931-43.

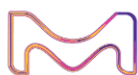




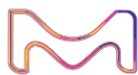
- 19 WHO. Cancer. 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (acessado fevereiro 2026).
- 20 Brasil MdSd. Sistema de Informação sobre Mortalidade. 2021. <https://dados.gov.br/dataset/sistema-de-informacao-sobre-mortalidade>.
- 21 INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) - Estimativa 2026 - Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2026.
- 22 Araujo LH, Baldotto C, Castro G, Jr., et al. Lung cancer in Brazil. J Bras Pneumol 2018; 44(1): 55-64.
- 23 Araujo LH, Baldotto C, Castro G, Jr., et al. Lung cancer in Brazil. J Bras Pneumol 2018; 44(1): 55-64.
- 24 Araujo LH, Baldotto CS, Zukin M, et al. Survival and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer treated in private health care. Rev Bras Epidemiol 2014; 17(4): 1001-14.
- 25 Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. Cancer Discov 2015; 5(8): 850-9.
- 26 Pruis MA, Geurts-Giele WRR, von der TJH, et al. Highly accurate DNA-based detection and treatment results of MET exon 14 skipping mutations in lung cancer. Lung Cancer 2020; 140: 46-54.
- 27 Mascarenhas E, Gelatti AC, Araujo LH, et al. Comprehensive genomic profiling of Brazilian non-small cell lung cancer patients (GBOT 0118/LACOG0418). Thorac Cancer 2021; 12(5): 580-7.
- 28 JCO Glob Oncol. . 2024 Nov;10:e2400354. doi: 10.1200/GO-24-00354. Epub 2024 Nov 21.
- 29 ANS, Caderno de Informações da Saúde Suplementar - Setembro de 2022. Disponível em [https://dadosabertos.ans.gov.br/FTP/PDA/Caderno\\_SS/2022/](https://dadosabertos.ans.gov.br/FTP/PDA/Caderno_SS/2022/). 2022.
- 30 Herrera-Juárez M, Serrano-Gómez C, Bote-de-Cabo H, Paz-Ares L. Targeted therapy for lung cancer: Beyond EGFR and ALK. Cancer 2023; 129(12): 1803-1820.
- 31 Stricker T, Jain N, Ma E, Yu E, Wang R, Schuldt R, Price R, Szado T, Sussell J, Ogale S, Lin V, Arrowsmith E, Slater D, Vaena D, Staszewski H, Fang B, Seneviratne L, Daniel D. Clinical Value of Timely Targeted Therapy for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With Actionable Driver Oncogenes. Oncologist. 2024 Jun 3;29(6):534-542. doi: 10.1093/oncolo/oyae022.
- 32 Vuong HG, Ho ATN, Altibi AMA, Nakazawa T, Katoh R, Kondo T. Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer - A systematic review and meta-analysis. Lung Cancer 2018; 123: 76-82.
- 33 Offin M, Luo J, Guo R, et al. CNS Metastases in Patients With MET Exon 14-Altered Lung Cancers and Outcomes With Crizotinib. JCO Precis Oncol 2020; 4.
- 34 Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. Lancet Oncol 2013; 14(12): 1165-74.
- 35 Yousefi M, Jalilian H, Heydari S, Seyednejad F, Mir N. Cost of Lung Cancer: A Systematic Review. Value in Health Regional Issues 2023; 33: 17-26.



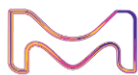
- 36 Nunes Ferreira C, Blunk V, Felipe Salgado Santana C, Squiassi H. Impacto socioeconômico do câncer de pulmão não-pequenas células no Brasil. JBES: Brazilian Journal of Health Economics/Jornal Brasileiro de Economia da Saúde 2016; 8(2).
- 37 Kelner M, Carvalho Da Silva B, Montella T, et al. Discrepancies Between the Cost of Advanced Lung Cancer Treatment and How Much Is Reimbursed by the Brazilian Public Healthcare System. Value in Health Regional Issues 2023; 33: 1-6.
- 38 Ferreira CN et al. LUNG CANCER ECONOMIC BURDEN FROM A PRIVATE HEALTHCARE SYSTEM PERSPECTIVE IN BRAZIL. Value in Health, Vol. 18, No. 3 (May 2015).
- 39 Drilon A, Clark JW, Weiss J, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. Nat Med 2020; 26(1): 47-51.
- 40 Kato Y, Yamamoto G, Watanabe Y, et al. Long-term efficacy of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer patients harboring MET exon 14 skipping mutations. Int J Clin Oncol 2021; 26(6): 1065-72.
- 41 Kron A, Scheffler M, Heydt C, et al. Genetic Heterogeneity of MET-Aberrant NSCLC and Its Impact on the Outcome of Immunotherapy. J Thorac Oncol 2021; 16(4): 572-82.
- 42 Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. Annals of Oncology 2018; 29(10): 2085-91.
- 43 Christopoulos P, Ekman S, Guisier F, 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; 34: S792-S3.
- 44 Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos - Pulmão não-pequenas células: doença avançada. 2025.
- 45 Dong Y, Xu J, Sun B, Wang J, Wang Z. MET-Targeted Therapies and Clinical Outcomes: A Systematic Literature Review. Mol Diagn Ther 2022; 26(2): 203-27.
- 46 ESMO Living Guideline: Oncogene-Addicted Metastatic NSCLC. Stage IV mNSCLC, Molecular Tests Positive (NTRK//MET/RET/HER2/KRAS G12C/NRG1/c-Met) v1.3 - February 2026. Disponível em: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/management-of-advanced-and-metastatic-disease/stage-iv-mnslc-molecular-tests-positive-ntrk-met-ret-her2-kras-g12c-nrg1-c-met>. Acesso em fevereiro de 2026.
- 47 Puri S, Leighl N, Ismaila N et al. Therapy for Stage IV Non-Small Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, 2026.3.0. J Clin Oncol 44(7), e15-e55(2026).
- 48 Mosele, F. et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Annals of Oncology, Volume 31, Issue 11, 1491 - 1505
- 49 Mazieres J, Vioix H, Pfeiffer B et al. 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.
- 50 Pecci F, Li H, Federico A, 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.
- 51 MERCK. TEPMETKO® cloridrato de tepotinibe monoidratado: Bula para o profissional de saúde. In: S.A. M, editor. Brasil; 2025.



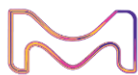
- 52 Broderick JM. Tepotinib Approved in Japan for MET-Positive NSCLC. Onclive.com. Mar 25, 2020. <https://www.onclive.com/view/tepotinib-approved-in-japan-for-emmetempositive-nsclc>. 2020.
- 53 FDA. FDA grants accelerated approval to tepotinib for metastatic non-small cell lung cancer. February 3, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-tepotinib-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>. 2021.
- 54 European Medicines Agency. Tepmetko. Date of issue of marketing authorisation valid throughout the European Union 16/02/2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tepmetko>. 2022.
- 55 PBS. Department of Health and Aged Care, Australian Government, Tepotinib: Tablet 225 mg (as hydrochloride monohydrate); Tepmetko®. 2022. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/tepotinib-tablet-225-mg-as-hydrochloride-monohydrate>.
- 56 NHS. NHS Scotland, Scottish Medicines Consortium, Tepotinib (Tepmetko®) is accepted for use within NHS Scotland. 2023. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tepotinib-tepmetko-resub-smc2535/>.
- 57 Swissmedic. Swiss Agency for Therapeutic Products – Tepmetko® (active substance: tepotinib) – Public Summary SwissPAR dated 14.10.2021, 2021.
- 58 Indian Pharma Post. EC approves Tepmetko to treat non-small cell lung cancer.; 2022.
- 59 Pharmaline (Israel). Prescribing Information TEPMETKO. Authorisation number 169-25-36977-99. 2022.
- 60 Ministry of Drug and Public Safety (South Korea) – 2020 Drug Approval Report. 2021.
- 61 Hong Kong e-Legislation – Cap. 138A Pharmacy and Poisons Regulations (See Tepotinib in the drug list). 2024. <https://www.elegislation.gov.hk/hk/cap138A>.
- 62 Taiwan Food and Drug Administration – Assessment Report – TEPMETKO Film-coated Tablets 225mg – Active Ingredient:Tepotinib – License Number : MOHW-PI 028152, 2019.
- 63 SEER. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer.; 2023.
- 64 Drilon A, Cappuzzo F, Ou S-HI, Camidge DR. Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? Journal of Thoracic Oncology 2017; 12(1): 15-26.
- 65 Le X, Sakai H, Felip E, et al. Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC: Outcomes in Patient Subgroups from the VISION Study with Relevance for Clinical Practice. Clin Cancer Res 2022; 28(6): 1117-26.
- 66 Offin M, Luo J, Guo R et al. CNS Metastases in Patients With MET Exon 14–Altered Lung Cancers and Outcomes With Crizotinib. JCO Precis Oncol 4, 871-876(2020). Volume 4. DOI: 10.1200/PO.20.00098.
- 67 Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. J Clin Oncol 2023; 41(11): 1992-8.
- 68 Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Annals of Oncology 2019; 30(8): 1321-8.
- 69 Thomas M, Garassino MC, Felip E, et al. Tepotinib in patients with MET exon 14 skipping NSCLC: Primary analysis of the confirmatory VISION Cohort C. 2022 World Conference on Lung Cancer. Vienna; 2022.



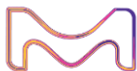
- 70 Felip E, Garassino MC, Sakai H, et al. P45.03 Tepotinib in Patients with MET exon 14 (METex14) Skipping NSCLC as Identified by Liquid (LBx) or Tissue (TBx) biopsy. *Journal of Thoracic Oncology* 2021; 16(10, Supplement): S1085.
- 71 Stargardter M, McBride A, Tosh J, et al. Budget impact of tepotinib in the treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer harboring METex14 skipping alterations in the United States. *J Med Econ* 2021; 24(1): 816-27.
- 72 Higgins JC, J.; Cumpston, M.; Li, T.; Page, M. J.; Welch, V. A. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2; 2021.
- 73 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021; 74(9): 790-9.
- 74 Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016; 5(1): 210.
- 75 Wells G SB, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013. [https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
- 76 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; 40(7): 2985-3005.
- 77 Ministério da Saúde. ROBIS – Risk of Bias in Systematic Reviews: ferramenta para avaliar o risco de viés em revisões sistemáticas: orientações de uso. Brasília, 2017.
- 78 Risk of Bias. ROBINS-E tool. Version 24 March 2024. Disponível em: <https://www.riskofbias.info/welcome/robins-e-tool>. Acesso em fevereiro de 2026.
- 79 Mazieres J, Paik PK, Garassino MC, 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; 9(9): 1260-6.
- 80 Veillon R, Sakai H, Le X, et al. Safety of Tepotinib in Patients With MET Exon 14 Skipping NSCLC and Recommendations for Management. *Clin Lung Cancer* 2022; 23(4): 320-32.
- 81 Yang M, Vioix H, Hook ES, et al. Health Utility Analysis of Tepotinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping. *Value in health* 2023; 26(8): 1155-63.
- 82 Gasking S, Felip E, Ferrara R et al. Safety and Patient-Reported Outcomes With Tepotinib in Patients With METex14 Skipping NSCLC: ≥3-Year Follow-Up of VISION. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2025 21 (212-213) Supplement 4.
- 83 Gasking S, Viteri S, Felip E et al. 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. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2025 21 (214) Supplement 4.
- 84 Gasking S, Griesinger F, Ferrara 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-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2025 21 (213-214) Supplement 4.
- 85 Mazieres J, Veillon R, Cortot A et al. Tepotinib in patients (pts) with METexon 14 (METex14) skipping non-small cell lung cancer (NSCLC) from the VISION study: ≥3-year follow-up outcomes. *Journal of Thoracic Oncology* 2025 20:3 (S59-S60) Supplement 1.
- 86 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 Dec18;20(12):e0339005.



- 87 Viteri S et al. Presented at: European Society of Medical Oncology (ESMO); 20–24 October 2023; Madrid, Spain (Poster no. 1380P).
- 88 Viteri S et al. Presented at: European Society of Medical Oncology (ESMO); 17–21 October 2025; Berlin, Germany (Poster no. 1995P).
- 89 Felip et al. Presented at: WCLC; 6–9 September 2025; Barcelona, Spain (Poster no. P3.12.40).
- 90 Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. J Clin Oncol 38, 1505-1517(2020). Volume 38, Number 14. DOI: 10.1200/JCO.19.03136.
- 91 Vioix H, Hatswell A, McLean T, et al. 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 in Health 2022; 25(12): S36.
- 92 Lung J, Hung M-S, Lin Y-C, et al. MET exon 14 skipping mutations and gene amplification in a Taiwanese lung cancer population. PLOS ONE 2019; 14(8): e0220670.
- 93 Comoglio PM, Trusolino L, Boccaccio C. Known and novel roles of the MET oncogene in cancer: a coherent approach to targeted therapy. Nat Rev Cancer 2018; 18(6): 341-58.
- 94 Bladt F, Riethmacher D, Isenmann S, Aguzzi A, Birchmeier C. Essential role for the c-met receptor in the migration of myogenic precursor cells into the limb bud. Nature 1995; 376(6543): 768-71.
- 95 Chmielowiec J, Borowiak M, Morkel M, et al. c-Met is essential for wound healing in the skin. J Cell Biol 2007; 177(1): 151-62.
- 96 Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2004; 5(10): 836-47.
- 97 Griesinger F et al. ESMO 2025: Poster 1996P.
- 98 Lin HW, Li CI, Lin FJ, et al. Valuation of the EQ-5D-5L in Taiwan. PLoS One 2018; 13(12): e0209344.
- 99 Pickard AS, Law EH, Jiang R, et al. United States Valuation of EQ-5D-5L Health States Using an International Protocol. Value Health 2019; 22(8): 931-41.
- 100 Xie F, Pullenayegum E, Gaebel K, et al. A Time Trade-off-derived Value Set of the EQ-5D-5L for Canada. Med Care 2016; 54(1): 98-105.
- 101 McTaggart-Cowan H, King MT, Norman R, et al. The EORTC QLU-C10D: The Canadian Valuation Study and Algorithm to Derive Cancer-Specific Utilities From the EORTC QLQ-C30. MDM Policy Pract 2019; 4(1): 2381468319842532.
- 102 Norman R, Mercieca-Bebber R, Rowen D, et al. U.K. utility weights for the EORTC QLU-C10D. Health Econ 2019; 28(12): 1385-401.
- 103 Revicki DA, King MT, Viney R, et al. United States Utility Algorithm for the EORTC QLU-C10D, a Multiattribute Utility Instrument Based on a Cancer-Specific Quality-of-Life Instrument. Med Decis Making 2021; 41(4): 485-501.
- 104 Hatswell A, Batteson R, Hook E, et al. Validating the Results of a Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) in MET Exon 14 (METex14) Skipping Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Value in Health 2022; 25(12): S21-S2.
- 105 NICE. Tepotinib for treating advanced non-small-cell lung cancer with MET gene alterations. 2022. [www.nice.org.uk/guidance/ta789](https://www.nice.org.uk/guidance/ta789).
- 106 Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. Ann Oncol 2018; 29(10): 2085-91.



- 107 Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol* 2019; 30(8): 1321-8.
- 108 Hur JY, Ku BM, Shim JH, et al. Characteristics and Clinical Outcomes of Non-small Cell Lung Cancer Patients in Korea With MET Exon 14 Skipping. *In Vivo* 2020; 34(3): 1399-406.
- 109 Blasi M, Kuon J, Luders H, et al. First-line immunotherapy for lung cancer with MET exon 14 skipping and the relevance of TP53 mutations. *Eur J Cancer* 2024; 199: 113556.
- 110 NCCN Guidelines. Version 4.2026. Non-Small Cell Lung Cancer. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf). Acessado em março de 2026.
- 111 ESMO Living Guideline. Oncogene-Addicted Metastatic NSCLC: Diagnosis, Pathology and Molecular Biology. Disponível em: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/diagnosis-pathology-and-molecular-biology>. Acesso em fevereiro de 2026.
- 112 Hanna TP, King WD, Thibodeau S, et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2020; 371: m4087.
- 113 Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36(9): 911-9.
- 114 Nishio M, Kato T, Toyozawa R, Hida T. Management of Peripheral Edema in Patients with MET Exon 14-Mutated Non-small Cell Lung Cancer Treated with Small Molecule MET Inhibitors. *Target Oncol.*, 2022 Sep 10;17(5):597–604. doi: 10.1007/s11523-022-00912-y
- 115 Buja A, Pumpo M, Rugge M, et al. Patterns of Comorbidities in Lung Cancer Patients and Survival. *Cancers (Basel)*. 2025 May 6;17(9):1577. doi: 10.3390/cancers17091577.
- 116 Orr L, Vanderpoel J, Vadagam P, et al. Patient, care partner, and provider voice in treatment decision-making for non-small cell lung cancer. *Patient Educ Couns*. 2025 Jul;136:108776. doi: 10.1016/j.pec.2025.108776. Epub 2025 Apr 4.
- 117 Ciruelos E, Díaz M, Isla M, et al. Patient preference for oral chemotherapy in the treatment of metastatic breast and lung cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019 Nov;28(6):e13164. doi: 10.1111/ecc.13164. Epub 2019 Sep 30.



## 6. APÊNDICES

### 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 |         |                             |

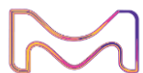
#### Taxa de resposta objetiva

|   |                        |       |       |       |                    |         |                                                                                                                              |                     |
|---|------------------------|-------|-------|-------|--------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1 | Estudo não randomizado | baixo | baixa | baixa | baixa <sup>a</sup> | nenhuma | Coorte A+C 1L: 57,9% (50,0-65,6) (Mazieres et al, 2025)<br>Coorte A+C metástase cerebral (n=57): 56,1% (Gasking et al, 2025) | ⊕⊕○○<br>Baixa       |
| 2 | Estudo de mundo real   | alto  | baixa | baixa | baixa              | nenhuma | Tepotinibe ou capmatinibe 1L <i>versus</i> quimio-imunoterapia: 57,7% <i>versus</i> 38,9% (Pecci et al, 2025)                | ⊕○○○<br>Muito baixa |

#### Duração mediana da resposta

|   |                        |       |       |       |                    |         |                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |
|---|------------------------|-------|-------|-------|--------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1 | Estudo não randomizado | baixo | baixa | baixa | baixa <sup>a</sup> | nenhuma | Coorte A+C 1L: 31,7 meses (13,8-46,4) (Mazieres et al, 2025)<br>Coorte A+C metástase cerebral (n=57): 9 meses (Gasking et al, 2025)<br>Demais resultados para subgrupos do estudo VISION (cut-off 2024)                                                  | ⊕⊕○○<br>Baixa       |
| 2 | Estudo de mundo real   | alto  | baixa | baixa | baixa              | nenhuma | Não houve diferença na duração mediana de resposta (p=0,1): <ul style="list-style-type: none"><li>14 meses (95% IC, 9,2-28,8) para inibidores de MET</li><li>19,5 meses (95 IC, 12,0-NR) para imunoterapia ± quimioterapia</li></ul> (Pecci et al, 2025) | ⊕○○○<br>Muito baixa |





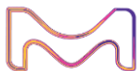
### Sobrevida global

|   |                        |       |       |       |                    |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                     |
|---|------------------------|-------|-------|-------|--------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1 | Estudo não randomizado | baixo | baixa | baixa | baixa <sup>a</sup> | nenhuma | Coorte A+C 1L: 21,1 meses (14,2-24,5) (Mazieres et al, 2025)<br>Coorte A metástase cerebral (n=23): 17,6 meses (15,0-21,0) (Le et al, 2022)<br><br><ul style="list-style-type: none"><li>Tepotinibe teve maior SG ao ser comparado de forma indireta (MAIC) com quimioterapia + imunoterapia: 23,6 meses versus 22,3 (Vioix et al, 2022)</li><li>VISION versus KEYNOTE-189</li></ul> | ⊕⊕○○<br>Baixa       |
| 2 | Estudo de mundo real   | alto  | baixa | baixa | baixa              | nenhuma | Tepotinibe ou capmatinibe 1L <i>versus</i> quimio-imunoterapia: 21,8 meses (16,7-NR) <i>versus</i> 16,3 meses (14,8-41,1) (HR 1,20, 0,69-2,12; p=0,5).<br><br>(Pecci et al, 2025)                                                                                                                                                                                                    | ⊕○○○<br>Muito baixa |

### Sobrevida mediana livre de progressão

|   |                        |       |       |       |                    |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                     |
|---|------------------------|-------|-------|-------|--------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1 | Estudo não randomizado | baixo | baixa | baixa | baixa <sup>a</sup> | nenhuma | Coorte A+C 1L: 12,6 meses (9,7-17,7) (Mazieres et al, 2025)<br>Coorte A metástase cerebral (n=23): 9,5 meses (5,7-11,2)<br><br><ul style="list-style-type: none"><li>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)</li><li>VISION versus KEYNOTE-189; VISION versus KEYNOTE-024</li></ul> | ⊕⊕○○<br>Baixa       |
| 2 | Estudo de mundo real   | alto  | baixa | baixa | baixa              | nenhuma | Tepotinibe ou capmatinibe 1L <i>versus</i> quimio-imunoterapia: 9,07 meses (6,15-22,5) <i>versus</i> 6,44 meses (4,96-12,0) (HR 1,45, 0,88-2,40; p=0,1).<br><br>(Pecci et al, 2025)                                                                                                                                                                                                                           | ⊕○○○<br>Muito baixa |

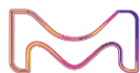




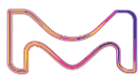
Qualidade de vida (assessed with: EORTC QLQ e EQ-5D-5L)

|   |                        |       |       |       |                    |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                       |
|---|------------------------|-------|-------|-------|--------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1 | Estudo não randomizado | baixo | baixa | baixa | baixa <sup>a</sup> | nenhuma | <p>Utilidade EORTC QLQ-C10D (população 1L):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Baseline: 0,707 (0,216)</li><li>• Pré-progressão: 0,756 (0,199)</li><li>• Pós-progressão: 0,685 (0,218)</li></ul> <p>Utilidade EQ-5D-RL (população 1L):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Baseline: 0,689 (0,278)</li><li>• Pré-progressão: 0,756 (0,255)</li><li>• Pós-progressão: 0,673 (0,316)</li></ul> <p>(Yang et al, 2023) Estudo VISION</p> <p>Valores positivos indicam melhora:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• EORTC QLQ-C30 GHS: -7,1 (26,66) (n=174)</li><li>• EQ-5D-5L VAS: -10 (23,7) (n=172)</li></ul> <p>Valores negativos indicam melhora:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• EORTC QLQ-LC13 tosse: -6,1 (28,16) (n=175)</li><li>• EORTC QLQ-LC13 dispneia: 7,1 (21,05) (n=175)</li><li>• EORTC QLQ-LC13 dor torácica: -2,3 (28,13) (n=174)</li></ul> <p>(Gasking et al, 2025) Estudo VISION</p> | <p>⊕⊕○○<br/>Baixa</p> |
|---|------------------------|-------|-------|-------|--------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|

Eventos adversos



|   |                        |       |       |       |                    |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                     |
|---|------------------------|-------|-------|-------|--------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1 | Estudo não randomizado | baixo | baixa | baixa | baixa <sup>a</sup> | nenhuma | <p>Coorte A+C, todas linhas de tratamento:</p> <p>Relacionados à medicação:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Qualquer EA: 91,7%</li><li>• EAs graves: 16,0%</li><li>• EA grau ≥ 3: 36,1%</li><li>• Edema periférico 67,7% (grau ≥ 3: 11,8%)</li></ul> <p>(Gasking et al, 2025)<br/>Estudo VISION</p>                                                                                                                                        | ⊕⊕○○<br>Baixa       |
| 2 | Estudo de mundo real   | alto  | baixa | baixa | baixa              | nenhuma | <p>Relacionados à medicação (inibidor de MET <i>versus</i> imunoterapia ± quimioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Qualquer EA: 60% <i>versus</i> 35,9% (p=0,004)</li><li>• EAs graves: sem diferença (p=0,9)</li><li>• Descontinuação: sem diferença (p=0,2)</li></ul> <p>(Pecci et al, 2025)</p> <p>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)</p> | ⊕○○○<br>Muito baixa |



## Apêndice 2 – Estudos excluídos da revisão sistemática após leitura completa da publicação

### Análise diferente

Rolfo 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.

Paik et al. METex14 ctDNA Dynamics & Resistance Mechanisms Detected in Liquid Biopsy (LBx) From Patients (pts) With METex14 Skipping NSCLC Treated With Tepotinib. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics** 2022 **112:2** (e13-e14).

Le et al. ctDNA Dynamics, Prognostic Markers and Resistance Mechanisms in Tepotinib-treated MET exon 14 (METex14) Skipping NSCLC in the VISION Trial. *Journal of thoracic oncology*, 2024, 19(7), e4.

Paik et al. METex14 ctDNA dynamics & resistance mechanisms detected in liquid biopsy (LBx) from patients (pts) with METex14 skipping NSCLC treated with tepotinib. **Journal of Clinical Oncology** 2021 **39:15 SUPPL.**

### Comparador inadequado

Lo et al. Real-World Responses to MET Inhibitors in MET exon 14 Skipping Mutation Positive Non-Small Cell Lung Cancer. **Journal of Oncology Pharmacy Practice** 2023 **29:3** (8-9) Supplement.

Reale et al. 53P MET exon 14 skipping mutations in non-small cell lung cancer: Real-world data from the Italian biomarker ATLAS database. **ESMO Open** 2024 **9** Article Number 102632 Supplement 3.

Wenjie et al. Toxicity burden patterns of MET-selective tyrosine kinase inhibitors: evidence from real-world pharmacovigilance. *Invest New Drugs.* 2024 Jun;42(3):335-339.

Salih et al. Real world efficacy of dose-reduced capmatinib and tepotinib for advanced MET exon 14-skipping+ NSCLC. **Journal of Clinical Oncology** 2025 **43:16** Supplement.

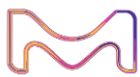
Babey et al. Real-World Treatment Outcomes of MET Exon14 Skipping in Non-small Cell Lung Cancer: GFPC 03-18 Study. *Target Oncol.* 2023 Jul;18(4):585-591.

Misawa et al. Clinical outcomes of tepotinib and immune checkpoint inhibitor therapy for MET exon 14 skipping NSCLC: A multicentric retrospective analysis. *J Clin Oncol* 43, 8631(2025), 43(16), Supplement.

Brata et al. Real world experience with MET inhibitors in MET exon 14 skipping mutated non-small cell lung cancer: largest Indian perspective. *Discov Oncol.* 2025 Mar 8;16(1):286.

### Pequena ou nenhuma representatividade de tepotinibe ou comparador na análise

Bittoni et al. Real-world insights into patients with advanced NSCLC and MET alterations. *Lung Cancer.* 2021 Sep;159:96-106.



Skribek et al. Real-world analysis of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer: a retrospective study from two Swedish hospitals. *Acta Oncol.* 2023 Dec;62(12):1808-1814.

Andrikou et al. Rare Driver Mutations in Advanced, Oncogene-Addicted Non-Small Cell Lung Cancer: A North Italian, Real-World, Registry Experience

Kuon et al. Immunotherapy for stage iv non-small cell lung cancer patients with met exon 14 skipping mutation. **Oncology Research and Treatment** 2021 **44**:SUPPL 2.

Oksen et al. Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Harboring MET Alterations: A Descriptive Cohort Study. *Clin Lung Cancer.* 2025 Jun;26(4):e259-e269.e5.

Foteini et al. 105 Safety and efficacy of tepotinib in advanced NSCLC patients with MET exon 14 skipping mutation or amplification: a tertiary centre retrospective cohort. **Lung Cancer** 2025 **200** Article Number 108215 Supplement 1.

### **População incorreta**

Le et al. Clinical Response to Tepotinib According to Circulating Tumor (ct)DNA Biomarkers in Patients with Advanced/Metastatic NSCLC with High-level MET Amplification (METamp) Detected by Liquid Biopsy (LBx). **Journal of Thoracic Oncology** 2023 **18**:3 (e3-e4) Supplement.

Itchins et al. Clinical response to tepotinib according to circulating tumour DNA biomarkers in patients with advanced NSCLC with high-level MET amplification (METamp) detected by liquid biopsy (LBx). **Respirology** 2023 **28** (38) Supplement 3.

Kang et al. A phase II study of tepotinib in patients with advanced solid cancers harboring MET exon 14 skipping mutations or amplification (KCSG AL19-17). *ESMO Open.* 2024 Sep;9(9):103668.

### **Publicação desatualizada**

Veillon et al. Tepotinib Safety in MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC: Updated Results from the VISION Trial. **Journal of Thoracic Oncology** 2021 **16**:3 (S231) Supplement.

Garassino et al. Efficacy and safety of tepotinib in patients (pts) with advanced age: VISION subgroup analysis of pts with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. **Annals of Oncology** 2021 **32** (S984-S985) Supplement 5.

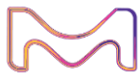
Patel et al. Intracranial activity of tepotinib in patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC enrolled in VISION. **Journal of Clinical Oncology** 2021 **39**:15 SUPPL.

Paik et al. Tepotinib in Patients with MET exon 14 (METex14) Skipping Advanced NSCLC: Updated Efficacy Results from VISION Cohort A. **Journal of Thoracic Oncology** 2021 **16**:3 (S174) Supplement.

Scherz et al. Tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. **Swiss Medical Weekly** 2021 **151**:SUPPL 255 (36S).

Viteri et al. Tepotinib Activity in Brain Metastases (BM): Preclinical Models and Clinical Data from MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC. **Journal of Thoracic Oncology** 2021 **16**:1 (S35-S36) Supplement.





Garassino et al. Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with NSCLC Harboring MET Exon 14 Skipping (METex14) Treated with Tepotinib. **Journal of Thoracic Oncology** 2021 **16:1** (S35) Supplement.

Thomas et al. Tepotinib in patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC: Efficacy results from all pts enrolled in VISION Cohort A. **Oncology Research and Treatment** 2021 **44:SUPPL 2** (108-109).

Morise et al. Tepotinib safety in MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC: Updated results from the VISION trial. **Annals of Oncology** 2021 **32** (S291) Supplement 4.

Felip et al. Tepotinib in Patients with MET exon 14 (METex14) Skipping NSCLC as Identified by Liquid (LBx) or Tissue (TBx) biopsy. **Journal of Thoracic Oncology** 2021 **16:10** (S1085) Supplement.

Scherz et al. Tepotinib in patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC: Efficacy results from all pts enrolled in VISION cohort A. **Journal of Thoracic Oncology** 2021 **16:4** (S783-S784) Supplement.

Mazieres et al. Activity of Tepotinib in Brain Metastases (BM): Preclinical and Clinical Data in MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC. **Journal of Thoracic Oncology** 2021 **16:3** (S668-S669) Supplement.

Sakai et al. Tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping advanced NSCLC: Updated efficacy results from VISION cohort A. **Annals of Oncology** 2021 **32** (S290) Supplement 4.

Wermke 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). **Oncology Research and Treatment** 2022 **45** (54-55) Supplement 2.

Garassino et al. Tepotinib efficacy and safety in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. **Cancer Research** 2022 **82:12** Supplement.

Thomas et al. Tepotinib in Patients with MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC: Primary Analysis of the Confirmatory VISION Cohort C. **Journal of Thoracic Oncology** 2022 **17:9** (S9-S10) Supplement.

Griesinger 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. **Oncology Research and Treatment** 2022 **45** (153) Supplement 3.

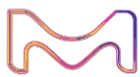
Itchins et al. Tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC: Analysis of all patients from VISION Cohorts A and C. **Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology** 2022 **18** (160-162) Supplement 3.

Griesinger et al. Tepotinib in patients with MET exon 14 skipping NSCLC: Efficacy and safety by line of therapy. **Annals of Oncology** 2022 **33** (S40-S41) Supplement 2.

Bestvina et al. Intracranial Activity of Tepotinib in Patients (pts) With MET exon 14 (METex14) Skipping NSCLC Enrolled in VISION. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics** 2022 **112:2** (e14-e15).

Smit et al. Tepotinib outcomes according to prior therapies in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. **Annals of Oncology** 2022 **33** (S1002-S1003) Supplement 7.





Leighl et al. INTRACRANIAL ACTIVITY OF TEPOTINIB IN PATIENTS WITH MET EXON 14 (METEX14) SKIPPING NSCLC ENROLLED IN VISION. **Neuro-Oncology Advances** 2022 **4** (i22) Supplement 1.

Paik et al. Long-term outcomes of tepotinib in patients with MET exon 14 skipping NSCLC from the VISION study. **Journal of Clinical Oncology** 2023 **41:16** (9060) Supplement.

Rolfo et al. 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. **Annals of Oncology** 2023 **34** (S793) Supplement 2.

Garassino et al. Tepotinib in Patients with MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC: Analysis of All Patients From VISION Cohorts A and C. **Journal of Thoracic Oncology** 2023 **18:3** (e7-e8) Supplement.

Kato et al. Post-marketing surveillance of tepotinib for non-small cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations – final report. **Annals of Oncology** 2023 **34** (S1420-S1421) Supplement 3.

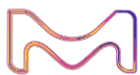
Itchins et al. Tepotinib in patients with MET exon 14 skipping NSCLC: Analysis of all patients from VISION Cohorts A and C. **Respirology** 2023 **28** (31-32) Supplement 3.

Griesinger et al. Treatment sequencing in the VISION study of tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. **Journal of Thoracic Oncology** 2023 **18:4** (S60-S61) Supplement.

Griesinger et al. Treatment Sequencing in the VISION Study of Tepotinib in Patients with MET exon 14 (METex14) Skipping NSCLC. **Journal of Thoracic Oncology** 2024 **19:7** (e37-e38) Supplement.

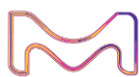
Reinmuth et al. Health-related quality of life (HRQoL) with tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain, liver, adrenal, or bone metastases in the phase II VISION trial. **Journal of Clinical Oncology** 2024 **42:16** Supplement.

Gasking 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-Pacific Journal of Clinical Oncology** 2024 **20** (132-133) Supplement 3.



### **Apêndice 3 – Informações sobre a renovação do registro de Tepmetko® (tepotinibe) junto à Anvisa**

A Merck gostaria de compartilhar que o registro de tepotinibe junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com caráter definitivo e com vigência de 36 meses, através da Resolução-RE nº 2.433, de 27 de junho de 2024.



#### Apêndice 4 – Programas de desenvolvimento clínico de inibidores de MET

Inibidores de MET com aprovação regulatória no Brasil

| Inibidor de MET    | Tipo de inibição | Companhia | Fase de desenvolvimento | Alvo       | Ensaio clínico  |
|--------------------|------------------|-----------|-------------------------|------------|-----------------|
| <b>Tepotinibe</b>  | Seletiva         | Merck     | II                      | <i>MET</i> | VISION          |
| <b>Capmatinibe</b> | Seletiva         | Novartis  | II                      | <i>MET</i> | GEOMETRY mono-1 |

Inibidores não seletivos de MET em estudo

| Inibidor de MET                    | Tipo de inibição | Companhia                     | Fase de desenvolvimento | Alvo                      | Ensaio clínico             |
|------------------------------------|------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|
| <b>Merestinibe</b><br>(LY2801653)  | Não seletivo     | Eli Lilly                     | II                      | <i>NTRK/<br/>METex14</i>  | NCT0292099<br>6            |
| <b>Glesatinibe</b><br>(MGCD265)    | Não seletivo     | Mirati                        | II                      | <i>MET</i><br>alterations | NCT0254463<br>3            |
| <b>Cabozantinibe</b>               | Não seletivo     | Exelixis                      | II                      | <i>ROS1/NTRK/<br/>MET</i> | NCT0163950<br>8            |
| <b>Elzovantinibe</b><br>(TPX-0022) | Não seletivo     | Turning-point<br>Therapeutics | I/II (FIH)              | <i>METex14</i>            | NCT0399387<br>3 (SHIELD-1) |