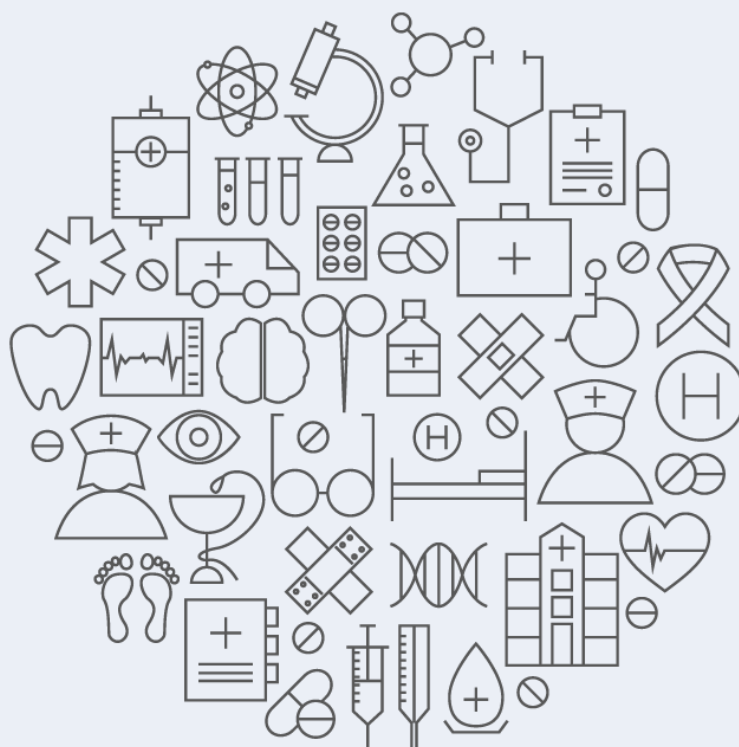


# Relatório de Análise Crítica

# Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

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



Este *template* foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2021-23. O *template* foi elaborado a partir do modelo utilizado durante o processo de atualização do rol da ANS 2019/2020, e considerando as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos<sup>1</sup>, de revisões sistemáticas<sup>2</sup>, de avaliações econômicas<sup>3</sup> e de análises de impacto orçamentário<sup>4</sup>.

**AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR**

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

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

São Paulo - SP

Junho/2024

## Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO.....	8
2. CONTEXTUALIZAÇÃO .....	8
3. RESUMO EXECUTIVO .....	9
4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL .....	13
5. CONDIÇÃO CLÍNICA .....	14
5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	15
5.2. Tratamento recomendado .....	16
6. TECNOLOGIA.....	17
6.1. Descrição .....	18
6.2. Ficha técnica .....	18
7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA .....	21
7.1. Pergunta estruturada .....	22
7.2. Critérios de elegibilidade.....	23
7.3. Busca por evidências .....	25
7.4. Seleção de estudos e extração de dados .....	27
7.5. Resultados .....	31
7.6 Discussão e conclusões .....	15
7.7 Elementos pós-texto .....	17
8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	19
8.1 Métodos .....	19

8.2 Resultados .....	23
8.3 Discussão e conclusões .....	24
8.4 Elementos pós-texto .....	26
9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	27
9.1 Métodos .....	27
9.2 Resultados .....	32
9.3 Discussão e conclusões .....	35
9.4 Elementos pós-texto .....	36
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
10.1 Avaliação por outras agências de ATS.....	38
10.2 Considerações sobre a implementação .....	40
10.3. Conclusões.....	40
13. REFERÊNCIAS .....	42
14. ANEXOS.....	15

## **LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

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

## **LISTA DE QUADROS**

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

**Quadro 2.** Resumo executivo

**Quadro 3.** Resumo em linguagem acessível

**Quadro 4.** Ficha técnica da tecnologia

**Quadro 5.** Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 6.** Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 7.** Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 8.** Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 9.** Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 10.** Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 11.** Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 12.** Características do ensaio clínico incluído apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 13.** Característica dos ensaios clínicos incluído na análise dos PARECERISTAS.

**Quadro 14.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do PROPONENTE.

**Quadro 15.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

**Quadro 16.** Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

**Quadro 17.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

**Quadro 18.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 19.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

**Quadro 20.** Componentes da discussão e das conclusões.

**Quadro 21.** Componentes dos elementos pós-texto.

**Quadro 22.** Parâmetros da avaliação econômica.

**Quadro 23.** Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

**Quadro 24.** Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

**Quadro 25.** Componentes da discussão e conclusões

**Quadro 26.** Elementos pós-texto.

**Quadro 27.** Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 28.** Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 29.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 30.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

**Quadro 31.** Resumo dos resultados da AIO.

**Quadro 32.** Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 33.** Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 34.** Componentes da discussão e das conclusões

**Quadro 35.** Elementos pós-texto.

**Quadro 36.** Avaliação de outras agências de ATS.

## **LISTA DE ANEXOS**

**Anexo 1.** *Checklist* de análise crítica. Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

**Anexo 2.** *Checklist* de análise crítica. Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

**Anexo 3.** Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

**Anexo 4.** Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).



## 1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, a custo-efetividade e ao impacto orçamentário do tepotinibe para câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) avançado com mutação do tipo *skipping* no éxon 14 do gene MET (METex14) em pacientes sem tratamento prévio, visando avaliar sua incorporação no Rol.

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

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
20242000195	133	Merck S/A.

## 2. CONTEXTUALIZAÇÃO

Não se aplica.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Quadro 2.** Resumo executivo

TECNOLOGIA	
Tepotinibe (Tepmetko®)	
INDICAÇÃO	
Tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) com alterações do tipo <i>skipping</i> no éxon 14 do gene MET.	
INTRODUÇÃO	
<p>O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer no mundo, e aproximadamente 80% dos casos são do tipo CPCNP. A oncogênese do CPCNP pode ser provocada por diferentes alterações genéticas, a exemplo da mutação <i>skipping</i> no éxon 14 do gene MET (METex14). O CPCNP do tipo METex14 ocorre em 3-4% dos pacientes com CPNPC, sendo mais frequente em homens mais velhos, os quais costumam apresentar um prognóstico ruim, com baixa sobrevida global. Atualmente o tratamento é realizado por meio de imunoterapia associada a quimioterapia, isolada ou combinada; terapias-alvo específicas para a mutação METex14 não estão disponíveis na saúde suplementar.</p>	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p><b>P (população):</b> pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células avançado, com mutação <i>skipping</i> no METex14</p> <p><b>I (intervenção):</b> tepotinibe</p> <p><b>C (comparadores):</b> sem restrição</p> <p><b>O (desfechos):</b></p> <p>Primário: taxa de resposta objetiva</p> <p>Secundários: sobrevida global, taxa de sobrevida livre de progressão, duração mediana da resposta, qualidade de vida e eventos adversos</p> <p><b>S (desenhos de estudos):</b> Estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises diretas ou indiretas comparando tepotinibe com outras opções atualmente disponíveis no Rol da ANS (quimioterapia,</p>	<p><b>P (população):</b> pacientes adultos com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) avançado, com mutação do tipo <i>skipping</i> no METex14, sem tratamento prévio</p> <p><b>I (intervenção):</b> tepotinibe</p> <p><b>C (comparadores):</b> placebo, nenhum tratamento, quimioterapias e imunoterapias contempladas na saúde suplementar para a população alvo</p> <p><b>O (desfechos):</b></p> <p>Primários</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sobrevida global</li> <li>- Sobrevida livre de progressão</li> <li>- Eventos adversos graves</li> </ul>

<p>imunoterapia ou quimio + imunoterapia). Na ausência deles, foram considerados: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas, caso-controle, estudo de braço único (observacionais ou experimentais)</p>	<p>Secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taxa de resposta</li> <li>- Qualquer evento adverso</li> <li>- Qualidade de vida</li> </ul> <p><b>S (desenhos de estudos):</b> revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECRs); na ausência deles, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizado e estudos de braço único (experimentais)</p>
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>"Cinco artigos completos e dois resumos de congresso foram incluídos, todos relatando os resultados do estudo VISION, um estudo de fase II multicêntrico. O estudo foi dividido em coortes, sendo que duas delas eram de pacientes com mutação <i>skipping</i> 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 57,3% e sobrevida global de 21,3 meses nas coortes A + C, para primeira linha de tratamento. A sobrevida livre de progressão da doença foi de 12,6 meses e a duração mediana da resposta foi de 46,4 meses nessa mesma</p>	<p>Esse Relatório de Análise Crítica (RAC) identificou um ensaio clínico fase II, sem grupo comparador e com alto risco de viés, avaliando o tepotinibe para o tratamento de adultos com CPCNP avançado do tipo METex14 sem tratamento prévio.</p> <p>Há incertezas (evidência de certeza muito baixa) sobre os efeitos do tepotinibe quanto aos desfechos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global (mediana de 21,3 meses; IC 95% 14,2 a 25,9)</li> <li>• Sobrevida livre de progressão (mediana de 12,6 meses; IC 95% 9,7 a 17,7)</li> <li>• Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave (50,8%)</li> <li>• Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso (99%)</li> </ul>

<p>população (pacientes com diagnóstico por biópsia líquida ou tecidual). 34,8% dos pacientes tiveram eventos adversos graves (grau 3 ou maior) em ambas as coortes, independente da linha de tratamento."</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000195_PTC - Revisão Sistemática – página 5]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taxa de resposta objetiva (57,3%; IC 95% 49,4 a 65)</li> <li>• Qualidade de vida (avaliada através do QLQ-C30, com tempo até deterioração em 10 pontos de 15,2 meses; IC 95% 5,6 a 33,2)</li> </ul>
<b>AVALIAÇÃO ECONÔMICA</b>	
<p>O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-minimização sob a perspectiva da saúde suplementar, comparando o tepotinibe com imunoterapia combinada à quimioterapia.</p> <p>O modelo de custo-minimização possui limitações importantes pois desconsidera diferenças na efetividade da intervenção e do controle, e não é o modelo mais adequado para uma doença oncológica agressiva. Também são apresentadas conclusões com a eficácia da terapia, que não são sustentadas pelo modelo de custo-minimização.</p> <p>No entanto, como não há evidências comparativas entre o tepotinibe e placebo/outras intervenções, a aplicação de outros modelos mais complexos é limitada. Segundo a análise do proponente, a utilização do tepotinibe é compatível com redução média de - R\$ 274.162,52 de custos de tratamento em comparação com a imunoterapia (pembrolizumabe) + quimioterapia.</p>	
<b>IMPACTO ORÇAMENTÁRIO</b>	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>O PROPONENTE apresentou uma análise de impacto orçamentário (AIO) na perspectiva da saúde suplementar e com horizonte temporal de 5 anos.</p> <p>A estimativa epidemiológica da população teve média anual de 159 pacientes e participação no mercado projetada de 30%-70%.</p> <p>O impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos foi de -R\$ 109.269.476,78 com média anual no período de -R\$ 21.853.895,36.</p>	<p>A análise apresentada foi reproduzida na planilha da ANS, sem considerar os custos associados à segunda linha de tratamento, devido às incertezas na eficácia comparativa entre o tepotinibe e a imunoterapia associada à quimioterapia.</p> <p>Por meio de uma abordagem epidemiológica, estimou-se o mesmo número de pacientes elegíveis que o PROPONENTE, ou seja, 159 pacientes de média anual. O <i>market share</i> adotado também foi o mesmo do PROPONENTE, ou seja, 30% a 70% em 5 anos.</p>

	<p>O impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos foi de -R\$ 137.541.037,85 com média anual no período de -R\$ 27.508.207,57.</p> <p>O resultado da análise de impacto orçamentário deste relatório de análise crítica é similar ao da análise apresentada pelo PROPONENTE, e compatível com a inclusão de uma tecnologia menos custosa do que a terapia atualmente incorporada.</p>
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>O proponente não apresentou consulta a outras agências de avaliação de tecnologias em saúde acerca do tepotinibe para CPCNP avançado do tipo METex14 sem tratamento prévio.</p>	<p>O NICE recomendou tepotinibe para o tratamento do CPCNP avançado METex14 em adultos, mediante oferta do medicamento pela empresa conforme os arranjos comerciais; decisão informada pelas evidências do estudo VISION.</p> <p>O CADTH recomendou o não reembolso do tepotinibe para o tratamento do CPCNP avançado irresssecável ou metastático METex14; concluiu que o efeito do medicamento é incerto para a população-alvo.</p> <p>O SMS (Escócia) aprovou o uso do tepotinibe para o tratamento do CPCNP avançado METex14 em adultos, apenas no contexto do arranjo comercial de acesso dos pacientes à tecnologia (<i>NHSScotland Patient Access Scheme (PAS)</i>).</p> <p>A Conitec, o MSAC (Austrália) e a HAS (França) não possuem um relatório de ATS publicado sobre a tecnologia.</p>

CONSIDERAÇÕES FINAIS	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>A inclusão do tepotinibe oral, uma terapia-alvo altamente específica para pacientes com CPNPC com mutação do tipo skipping no 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 em relação à quimio-imunoterapia atualmente utilizada na saúde suplementar.</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000195_Revisão Sistemática_página 6]</p>	<p>Ensaio clínico fase II, sem grupo comparador e com alto risco de viés, que avalia o tepotinibe para o tratamento de adultos com CPCNP avançado do tipo METex14 sem tratamento prévio demonstra que há incertezas (evidência de certeza muito baixa) sobre seus efeitos quanto aos desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave, frequência de participantes com pelo menos um evento adverso, taxa de resposta objetiva e qualidade de vida.</p> <p>O impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos foi de -R\$ 137.541.037,85 com média anual no período de -R\$ 27.508.207,57.</p>

## 4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

### Quadro 3. Resumo em linguagem acessível

<p><b>Por que este relatório foi feito?</b></p> <p>Este relatório foi elaborado para descobrir os benefícios, riscos e custos do uso do tepotinibe para tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) avançado, em pacientes que possuem mutação do tipo <i>skipping</i> no éxon 14 do gene MET (CPCNP avançado do tipo METex14).</p>
<p><b>O que é o CPCNP avançado do tipo METex14 e como ele é tratado?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>O CPCNP corresponde a cerca de 80% dos casos de câncer de pulmão. Esta doença, que se desenvolve principalmente nos tecidos pulmonares, é caracterizada por um crescimento anormal e descontrolado de células no pulmão.</li> </ul>

- Alterações genéticas podem ocorrer no contexto do CPCNP, a exemplo da mutação do tipo *skipping* no éxon 14 do gene MET. Esta mutação é mais comum em homens mais velhos, e é responsável por uma doença de prognóstico ruim e baixa taxa de sobrevivência global.
- Quimioterapia ou imunoterapia são atualmente as alternativas terapêuticas para esta condição de saúde.
- O tepotinibe foi avaliado como proposta de terapia alvo para pacientes com CPCNP avançado do tipo METex14.

**Como este relatório foi feito?**

Este relatório envolveu a busca e avaliação das melhores evidências científicas acerca do efeito do tepotinibe para pacientes com CPCNP avançado do tipo METex14, bem como a avaliação dos custos deste medicamento e o impacto aos planos de saúde caso ele seja disponibilizado. As terapias-alvo específicas para a mutação METex14 não estão disponíveis atualmente na saúde suplementar.

**Quais foram os principais resultados encontrados?**

Foram consideradas evidências provenientes de um ensaio clínico fase II sem grupo comparador que avaliou o uso de tepotinibe em 313 participantes com CPCNP avançado do tipo METex14, com e sem tratamento prévio. Os resultados indicam incertezas acerca da eficácia e da segurança do medicamento, em decorrência de limitações metodológicas relacionadas ao alto risco de viés (limitações) do estudo e devido à ausência de grupo comparador.

## 5. CONDIÇÃO CLÍNICA

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 (1). A principal causa de câncer de pulmão é o tabagismo, capaz de explicar o desenvolvimento da doença em aproximadamente 72% dos casos. Além disso, o risco de ocorrência e morte pelo câncer tem relação direta com a intensidade de exposição. (2,3)

As neoplasias malignas do pulmão podem ser classificadas em câncer de pulmão de células pequenas e de não pequenas células, sendo esse último o mais prevalente, ocorrendo em aproximadamente 85% dos casos (2,4-6). O câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) pode apresentar algumas alterações genéticas que causam uma desregulação da atividade celular. Essas alterações são indicativas de prognóstico e podem ser alvos para terapias direcionadas, como por exemplo o rearranjo no gene ALK, mutação no gene EGFR e mutações no gene MET. Entre as mutações que

ocorrem no gene MET, as seguintes alterações foram identificadas e relatadas na literatura: amplificação MET e mutação do tipo *skipping* no éxon 14 (METex14) (7).

O MET é um receptor de tirosina quinase normalmente expresso nas células epiteliais de vários órgãos. Quando o fator de crescimento de hepatócito (HGF) se liga a ele, algumas mudanças de conformação são induzidas e uma delas é a fosforilação de resíduos de tirosina, que culminam com a ativação do MET e subsequente indução de processos celulares como proliferação, sobrevivência, migração e invasão celular (8,9). A mutação do tipo *skipping* no METex14 protege os receptores MET da degradação, aumentando sua sinalização celular e, assim, estimulando o crescimento e a sobrevivência do tumor (10).

[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000195\_PTC - Revisão Sistemática – página 7]

## 5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de pulmão é mais frequentemente diagnosticado na faixa entre 50 e 70 anos de idade e costuma ser agressivo, com prognóstico reservado. A taxa de sobrevida relativa em cinco anos para câncer de pulmão é de 18% (15% para homens e 21% para mulheres). Apenas 16% dos cânceres são diagnosticados em estágio inicial (câncer localizado), para o qual a taxa de sobrevida de cinco anos é de 56% (3). O câncer de pulmão tem sido a neoplasia mais letal em homens e a segunda mais letal em mulheres, perdendo apenas para o câncer de mama, tanto no Brasil quanto no resto do mundo (15,16).

De acordo com o relatório do Instituto Nacional do Câncer (INCA), “Estimativa 2023 Incidência de Câncer no Brasil”, a quantidade média de casos novos de câncer de pulmão estimada para cada ano do triênio 2023-2025 foi de 32.560, dos quais 18.020 acometendo homens e 14.540 acometendo mulheres. Ainda segundo o INCA, esses valores correspondem a taxas de incidência ajustadas de 17,06 casos novos a cada 100.000 homens e de 13,15 casos novos para cada 100.000 mulheres (taxa geral de 15,05 casos novos a cada 100.000 habitantes) (17).

Em termos histológicos, aproximadamente 85% dos casos correspondem ao CPNPC (4-6). Em termos de estadiamento da doença, estima-se em 80% a proporção de casos de câncer de pulmão que são diagnosticados em estádios avançados (IIIb e IV) (18,19). Entre pacientes diagnosticados com CPNPC, as mutações do tipo *skipping* METex14 são identificadas em 3% dos pacientes (20-22).



Considerando-se as projeções para a população brasileira atendida pela saúde suplementar entre os anos de 2024 e 2028 (51.144.284 e 52.355.308 beneficiários, respectivamente), a partir do sistema de informações de beneficiários da ANS (dezembro de 2022) e do crescimento populacional projetado pelo IBGE, estima-se uma incidência anual de 5.238 casos novos de CPNPC em estágios avançados na saúde suplementar no ano de 2024 e 5.362 em 2028 (17, 23). Considerando-se a frequência de 3% para a mutação do tipo *skipping* METex14, estima-se 157 casos novos em 2024 e 161 em 2028 que seriam elegíveis para tratamentos sistêmicos em primeira linha (pacientes sem tratamentos prévios) sob a perspectiva da saúde suplementar (20-22).

Em geral, pacientes com mutação do tipo *skipping* METex14 são significativamente mais velhos em comparação com os pacientes com mutações EGFR, KRAS ou rearranjo ALK (24). 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* METex14 é comum, impactando até 40% dos casos (25). Embora esta mutação seja pouco frequente, ela possui um significativo impacto clínico nos pacientes, associada à doença avançada e à baixa sobrevida (8-10).

[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000195\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 9 a 11]

## 5.2. Tratamento recomendado

Terapias-alvo para a mutação do tipo *skipping* no METex14 já estão registradas no Brasil desde 2021, no entanto, nenhuma delas está disponível na saúde suplementar. Dada a falta de acesso à terapia-alvo para essa mutação específica, as opções atuais incluem apenas imunoterapia e quimioterapia, isoladas ou combinadas, desalinhado com as diretrizes das sociedades médicas nacionais e internacionais.

A diretriz da SBOC, para o CPNPC avançado com a mutação no METex14, recomenda o uso de inibidores seletivos de MET, como é o caso do tepotinibe (35,36). Diretrizes da NCCN, ASCO/OH e ESMO têm apresentado inibidores de MET como agentes preferenciais para esse tipo de alteração em razão da eficácia clinicamente significativa e da manutenção da qualidade de vida do paciente durante o tratamento (Tabela 1) (37).

*Tabela 1. Recomendações para o manejo do CPNPC com mutação METex14, de acordo com as diretrizes das principais associações.*

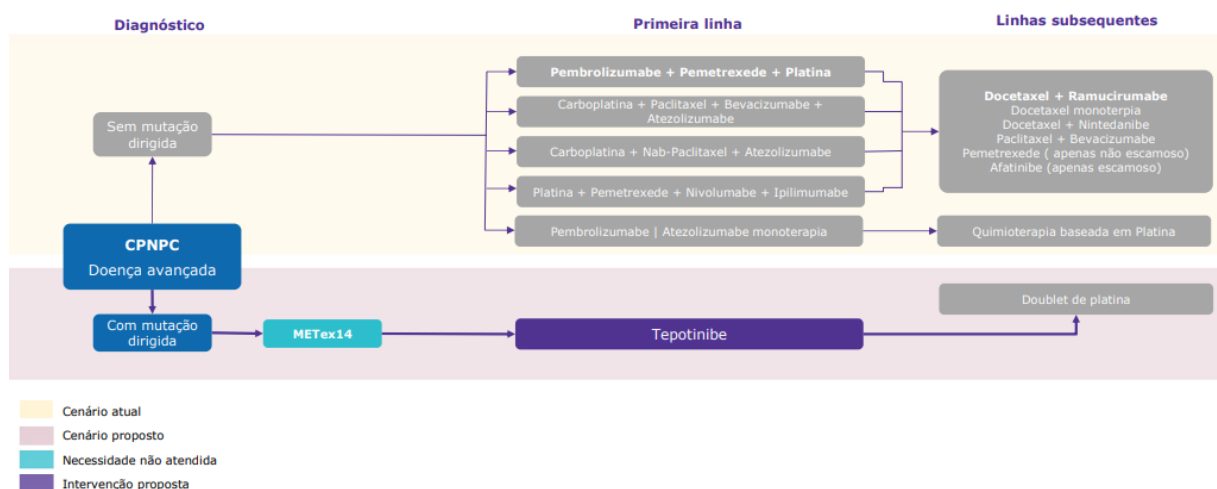
Associação responsável pela diretriz para a prática clínica	Recomendações para o manejo do CPNPC com mutação no METex14
<b>NCCN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os tratamentos de preferência para 1L são tepotinibe e capmatinibe, podendo usar crizotinibe em determinadas circunstâncias;</li> <li>Algumas circunstâncias também podem permitir o uso de quimioterapia + imunoterapia em 1L.</li> </ul>
<b>ASCO/OH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tepotinibe ou capmatinibe para o tratamento 1L ou tratamento padrão das diretrizes sem mutação dirigida;</li> <li>Para 2L que tenham recebido quimioterapia com ou sem imunoterapia ou que foram considerados inelegíveis, se recomenda terapia alvo com tepotinibe ou capmatinibe.</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;</li> <li>Se nenhuma terapia alvo para MET estiver disponível, recomenda-se quimioterapia (platina) com ou sem imunoterapia associada.</li> </ul>
<b>SBOC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tepotinibe ou capmatinibe para 1L ou linhas subsequentes.</li> </ul>

[Trecho transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000195\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 12 e 13]

## 6. TECNOLOGIA

O PROPONENTE apresentou o seguinte FLUXOGRAMA de linha de cuidado:

Fluxogramas da linha de cuidado/manejo clínico do câncer de pulmão de não pequenas células – doença avançada



**Disclaimer**

\* Ressalta-se que, em termos de eficácia da imunoterapia, terapia não seletiva para MET, os dados retrospectivos demonstraram taxa de resposta de 16 a 17%, independentemente da expressão do biomarcador PD-L1, em CPNPC com mutações do tipo skipping METex14, sendo um preditor fraco de sucesso para os pacientes mutados.



## 6.1. Descrição

O tepotinibe é um inibidor adenosina trifosfato tipo I competitivo, que atua no bloqueio da fosforilação de MET e da sinalização de *downstream* dependente de MET. O medicamento também bloqueia as vias da fosfatidilinositol 3-quinase/proteína quinase B e da proteína quinase ativada por mitogênio/quinase regulada por sinal extracelular de maneira dose-dependente. O tratamento com tepotinibe deve ser realizado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

## 6.2. Ficha técnica

**Quadro 4.** Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	<b>Tipo</b>	MEDICAMENTO
2	<b>Princípio ativo</b>	Tepotinibe
3	<b>Nome comercial</b>	Tepmetko®
4	<b>Fabricante</b>	Merck Healthcare Kgaa - Darmstadt - Alemanha
5	<b>Detentor do registro</b>	Merck S/A.
6	<b>Apresentação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comprimidos revestidos de 250 mg. Embalagem com 60 comprimidos.</li> </ul>

7	<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	TEPMETKO® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), portando alterações em salto no gene do receptor de tirosina quinase MET, no éxon 14 (skipping alterations) (METex14).  (Bula Anvisa – <a href="#">Tepmetko</a> ® (tepotinibe): novo registro — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa ( <a href="http://www.gov.br">www.gov.br</a> )))
8	<b>Indicação proposta pelo proponente</b>	O tepotinibe é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) avançado, portando alterações em salto no gene do receptor de tirosina quinase MET, no éxon 14 (alterações do tipo skipping) (METex14) (38).  <i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 2024000195_PTC - Revisão Sistemática – página 13].</i>
9	<b>Posologia e forma de administração</b>	A dose recomendada de Tepmetko® é de 500 mg (2 comprimidos) uma vez ao dia com alimentos (equivalente a 450 mg de tepotinibe). O paciente deve administrar o Tepmetko® aproximadamente no mesmo horário todos os dias. O tratamento deve continuar até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Se uma dose diária for omitida, ela pode ser tomada assim que lembrada no mesmo dia, a menos que a próxima dose deva ser administrada em 8 horas. Se ocorrer vômito após tomar uma dose de Tepmetko®, os pacientes devem tomar a próxima dose no horário programado seguinte.  (Bula Anvisa – <a href="#">Tepmetko</a> ® (tepotinibe): novo registro — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa ( <a href="http://www.gov.br">www.gov.br</a> )))
10	<b>Patente</b>	PI 0814616-0
11	<b>Requisitos obrigatórios</b>	Não há
12	<b>Contraindicações</b>	Tepmetko é contraindicado em indivíduos com histórico de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.  (Bula Anvisa – <a href="#">Tepmetko</a> ® (tepotinibe): novo registro — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa ( <a href="http://www.gov.br">www.gov.br</a> )))
13	<b>Precauções</b>	<u>Doença pulmonar intersticial / Pneumonite</u>  Os pacientes devem ser monitorados quanto a sintomas pulmonares indicativos de reações semelhantes à Doença pulmonar intersticial (DPI) (ex.: dispneia, tosse, febre). Tepmetko® deve ser suspenso e os

		<p>pacientes devem ser imediatamente investigados para diagnóstico alternativo ou etiologia específica da DPI. Tepmetko® deve ser permanentemente descontinuado se a doença pulmonar intersticial for confirmada e o paciente deve ser tratado adequadamente (vide “Modificação de dose para reações adversas”).</p> <p><u>Aumento de ALT e/ou AST</u></p> <p>As enzimas hepáticas (ALT e AST) e a bilirrubina devem ser monitoradas antes do início do Tepmetko® e, posteriormente, conforme indicação clínica. Se ocorrerem aumentos de grau 3 ou superior, é recomendada modificação da dose (vide “Modificação de dose para reações adversas”).</p> <p><u>Toxicidade embriofetal</u></p> <p>Mulheres com potencial para engravidar ou pacientes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar devem ser avisados do risco potencial para o feto. Mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Tepmetko® e por pelo menos 1 semana após a última dose. Pacientes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar devem usar contracepção de barreira durante o tratamento com Tepmetko® e por pelo menos 1 semana após a última dose.</p> <p><u>Interpretação de testes laboratoriais</u></p> <p>Estimativas da função renal que dependem da creatinina sérica (depuração de creatinina ou taxa de filtração glomerular estimada) devem ser interpretados com cautela, considerando esse efeito.</p> <p>(Bula Anvisa – <a href="#">Tepmetko</a>® (tepotinibe): novo registro — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa (<a href="http://www.gov.br">www.gov.br</a>))</p>
14	<b>Eventos adversos</b>	<p>O perfil de segurança do Tepmetko® reflete a exposição ao tepotinibe em 313 pacientes com CPNPC avançado portando alterações em salto (skipping alterations) no METex14 incluídas no estudo clínico principal (VISION). As características dos pacientes no estudo VISION foram: idade mediana de 72 anos (faixa: 41 a 94 anos); idade inferior a 65 anos 21%; 49% do sexo masculino, 51% do sexo feminino; 62% brancos, 34% asiáticos. A duração mediana da exposição neste estudo foi de 7,5</p>

		<p>meses (faixa de 0 a 72 meses). As reações adversas mais comuns observadas no estudo VISION foram edema, principalmente edema periférico (72,5% dos pacientes), hipoalbuminemia (32,9%), náusea (31%) e aumento da creatinina (29,1%). As reações adversas graves mais comuns relatadas foram edema periférico (3,2%) e edema generalizado (1,9%). O edema periférico foi a causa mais frequente de descontinuação permanente do tratamento (5,4%), descontinuação temporária do tratamento (19,8%) ou redução da dose (15,7%).</p> <p>(Bula Anvisa – <a href="#">Tepmetko</a>® (tepotinibe): novo registro — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa (<a href="http://www.gov.br">www.gov.br</a>))</p>
--	--	---

<b>Comentários gerais sobre a ficha técnica</b>
Não há comentários adicionais.

## 7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas<sup>1</sup> ou de parecer técnico-científico (PTC)<sup>2</sup>.

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

- ( x ) Revisão sistemática.
- ( ) Parecer técnico-científico (PTC).
- ( ) Outra síntese de evidência. Qual? \_\_\_\_\_.

<b>Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese</b>
Não há.

## 7.1. Pergunta estruturada

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

**Quadro 5.** Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e dos pareceristas)

Componente	Proponente	Pareceristas
<b>População</b>	Pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado, com mutação <i>skipping</i> no METex14	Idem
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Tepotinibe	Idem
<b>Comparador</b>	Sem restrição	Placebo, nenhum tratamento, quimioterapias e imunoterapias contempladas na saúde suplementar
<b>Desfechos (outcomes)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primário: taxa de resposta objetiva.</li> <li>• Secundários: sobrevida global, taxa de sobrevida livre de progressão, duração mediana da resposta, qualidade de vida e eventos adversos</li> </ul>	<b>Primários</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sobrevida global</li> <li>- Sobrevida livre de progressão</li> <li>- Eventos adversos graves</li> </ul> <b>Secundários</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taxa de resposta</li> <li>- Qualquer evento adverso</li> <li>- Qualidade de vida</li> </ul>
<b>Tipo de estudo</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	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECRs); na ausência deles, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizado e

	ou quimio + imunoterapia). Na ausência deles, foram considerados: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas, caso-controle, estudo de braço único (observacionais ou experimentais)	estudos de braço único (experimentais)
--	--	--

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

## 7.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, os PARECERISTAS adotaram os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 6**.

**Quadro 6.** Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Critérios	Proponente	Pareceristas
<b>Inclusão (PICOS)</b>	<p><b>P:</b> pacientes com CPNPC avançado com mutação <i>skipping</i> no METex14</p> <p><b>I:</b> tepotinibe</p> <p><b>C:</b> sem restrição</p> <p><b>O:</b> taxa de resposta objetiva (TRO), sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), qualidade de vida (QoL) ou eventos adversos (EAs)</p> <p><b>S:</b> estudos clínicos</p>	<p><b>P:</b> pacientes com CPNPC avançado com mutação <i>skipping</i> no METex14</p> <p><b>I:</b> tepotinibe</p> <p><b>C:</b> placebo, nenhum tratamento ou quimioterapias e imunoterapias contempladas na saúde suplementar</p> <p><b>O:</b> Desfechos</p> <p><u>Primários</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sobrevida global</li> <li>- Sobrevida livre de progressão</li> <li>- Eventos adversos graves</li> </ul> <p><u>Secundários</u></p>



		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taxa de resposta</li> <li>- Qualquer evento adverso</li> <li>- Qualidade de vida</li> </ul> <p><b>S:</b> Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECRs); na ausência deles, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizado e estudos de braço único (experimentais)</p>
<b>Exclusão (PICOS)</b>	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, estudos que não relataram os desfechos de interesse e estudos de comparação indireta com alternativas não disponíveis no Rol da ANS foram excluídos. No caso de uma ou mais publicações com diferentes datas de <i>cut-off</i> de um mesmo desfecho, optou-se pela evidência mais recente. Além disso, a publicação principal dos estudos também foi incluída.	Não foram aplicados critérios de exclusão específicos.
<b>Outros critérios</b>	Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma ou a data de publicação.	Não foram aplicados critérios de exclusão específicos.

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade	
Não há.	

### 7.3. Busca por evidências

**Quadro 7.** Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Base de dados	Estratégia	Resultados
<b>MEDLINE</b>	<b>Proponente</b> (((Tepotinibe [Supplementary Concept]) OR (tepmetko)) OR (benzonitrile, 3-(1,6-dihydro1-((3-(5-((1-methyl-4- piperidinyl)methoxy)-2 pyrimidinyl)phenyl)methyl)-6-oxo-3- pyridazinyl)-)) OR (3-(1-(3-(5-((1-Methyl-4- piperidinyl)methoxy)-2-pyrimidinyl)benzyl)-6-oxo-1,6-dihydro- 3-pyridazinyl)benzonitrile) AND ((Carcinoma, Non-Small-Cell Lung) OR (Carcinoma, Non-Small Cell Lung) OR (Carcinomas, Non-Small-Cell Lung) OR (Lung Carcinoma, Non-Small-Cell) OR (Lung Carcinomas, Non-Small-Cell) OR (Non-Small-Cell Lung Carcinomas) OR (Non-Small-Cell Lung Carcinoma) OR (Non- Small Cell Lung Carcinoma) OR (Carcinoma, Non-Small Cell Lung) OR (Non-Small Cell Lung Carcinoma) OR (Non-Small Cell Lung Cancer) OR (Non-small Cell Lung Cancer)))	94 [20 de janeiro de 2024]
	<b>Pareceristas</b>	157
	#1 "tepotinib" [Supplementary Concept] OR "tepotinib" OR "tepmetko"	[01/06/2024]
<b>Embase</b>	<b>Proponente</b>	376
	Não informado	[20 de janeiro de 2024]
	<b>Pareceristas</b>	446
	#1 'tepotinib'/exp OR 'tepotinib' OR 'tepmetko' #2 #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	[01/06/2024]
<b>Cochrane Library</b>	<b>Proponente</b>	30
	Não informado	[20 de janeiro de 2024]

	<b>Pareceristas</b>	51
	"tepotinib" OR "tepmetko"	[01/06/2024]
<b>Lilacs</b>	<b>Proponente</b>	
	Não realizada	-
	<b>Pareceristas</b>	0
	"tepotinib" OR "tepmetko" OR "tepotinibe"	[01/06/2024]

**Quadro 8.** Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Fonte	Proponente	Pareceristas
<b>Busca manual</b>	Não realizada.	Busca manual 0 referências [10/06/2024]
<b>ClinicalTrials.gov</b>	Não realizada.	tepotinib 26 referências [10/06/2024]
<b>WHO/ICTRP</b>	Não realizada.	tepotinib 59 referências [10/06/2024]
<b>Literatura cinzenta</b> (DANS EASY Archive)	Não realizada.	tepotinib 0 referências [10/06/2024]
<b>Anais de congresso</b>	Não realizada.	Busca por resumos realizada nas bases de dados (Pubmed, LILACS, Cochrane Library e Embase).

<b>Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca</b>
Não há.

## 7.4. Seleção de estudos e extração de dados

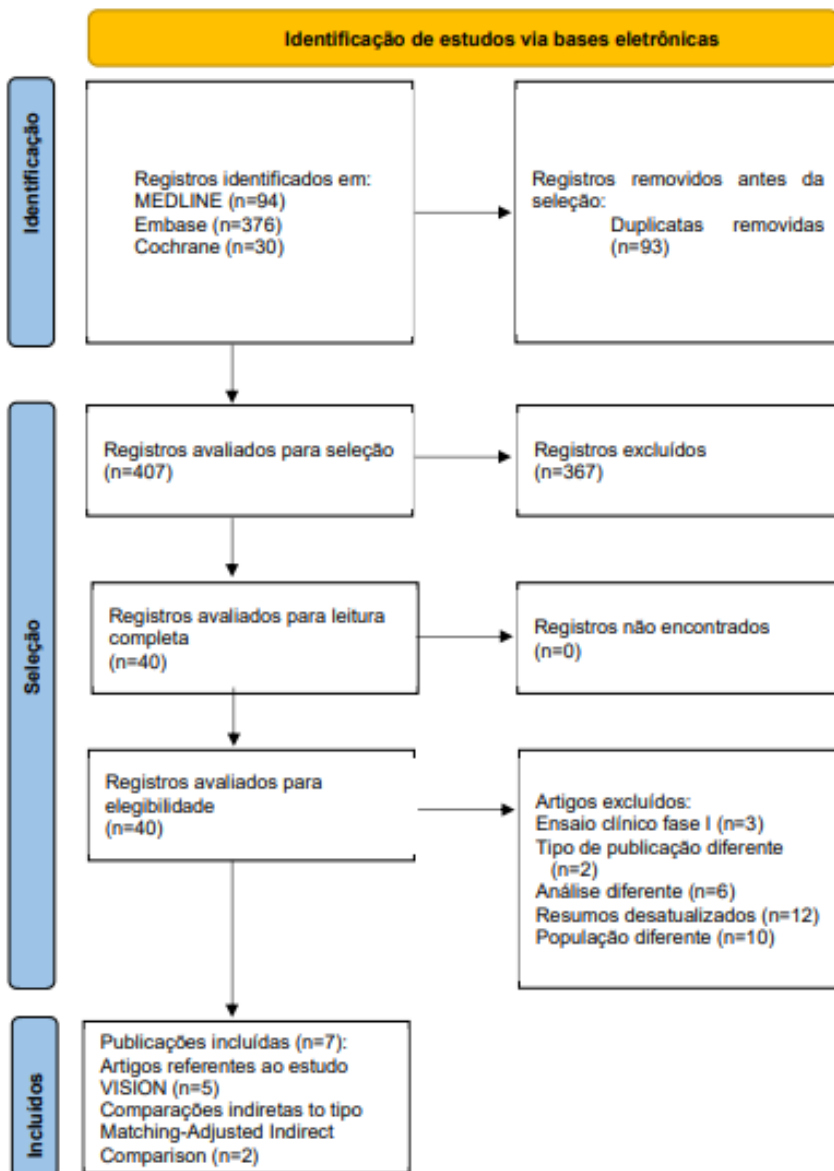
**Quadro 9.** Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Plataforma	Rayyan	Adequado	Rayyan
Revisores envolvidos	Dois revisores independentes	Adequado	Dois revisores independentes
Resolução divergências	Consenso	Adequado	Terceiro revisor
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Organização dos dados	Formulário padronizado no Excel	Adequado	Formulário padronizado no Excel
Revisores envolvidos	Não informado	Inadequado	Dois revisores
Resolução divergências	Não informado	Inadequado	Terceiro revisor

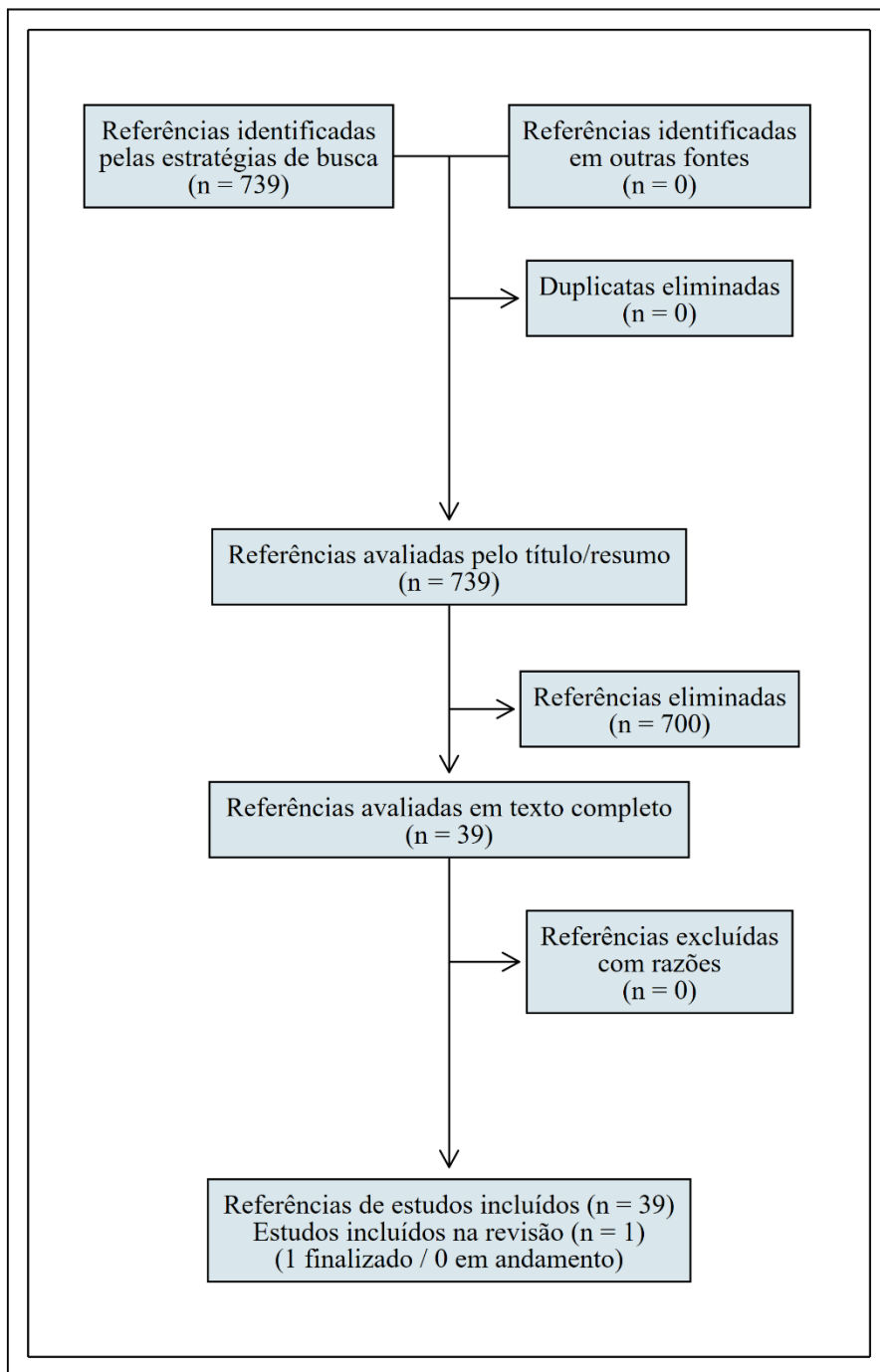
Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
Não há.

**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

*Figura 2. Fluxograma PRISMA 2020 para a seleção dos estudos.*



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



Os PARECERISTAS incluíram 39 referências sobre um único estudo (estudo VISION), sendo consideradas publicações como resumos de congresso e estudos de seguimento [13. REFERÊNCIAS: item 5 (5.1 a 5.39)].

**Quadro 10.** Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente	
Estudo	Razão para exclusão
O proponente excluiu 33 estudos após leitura na íntegra.	Não informado.
PARECERISTAS	
Estudo	Razão para exclusão
Nenhum estudo foi excluído após leitura na íntegra.	-

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
Não há.

**Quadro 11.** Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente	
Estudo	PICO
Não apresentado.	Não apresentado.
PARECERISTAS	
Estudo	PICO
Não há.	-

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
--

Não há.

## 7.5. Resultados

### 7.5.1 Características dos estudos incluídos

Ao final, o PROPONENTE incluiu um estudo (VISION), além de dois resumos de congresso com apresentação de comparações indiretas do tipo MAIC (*Matching-Adjusted Indirect Comparison*) publicações de evidências de mundo real e duas revisões sistemáticas. O PROPONENTE apresentou as características dos estudos incluídos nas páginas 20 a 24 do documento **20242000195 \_PTC - Revisão Sistemática**.

Após atualização das estratégias de busca e nova seleção, os PARECERISTAS incluíram o mesmo estudo (VISION)<sup>5</sup>, relatado em 39 referências. As características do estudo estão apresentadas no **Quadro 11**.



**Quadro 12.** Características do ensaio clínico incluído apresentadas pelo PROPONENTE.

*Tabela 3. Características dos estudos incluídos.*

Autor, ano	Título	Tipo de estudo	População	Intervenção	Comparador	Tempo médio de acompanhamento
<b>Mazieres et al, 2023</b> <sup>48</sup>	<i>Tepotinib Treatment in Patients With MET Exon 14-Skipping Non-Small Cell Lung Cancer</i>	Ensaio clínico não randomizado, aberto, multicêntrico, de fase II / VISION acompanhamento de longo prazo	Pacientes ≥ 18 anos; N=313 Média de idade 1L: 74 anos CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias) Mutação skipping METex14 1L (N=164), 2L ou 3L. Coortes A e C	Tepotinibe 500 mg 1x ao dia  Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável	Sem braço comparador	Data de corte: 20/11/22  Coorte A: 35 meses de seguimento.  Coorte C: 18 meses de seguimento
<b>Yang et al 2023</b> <sup>49</sup>	<i>Health Utility Analysis of Tepotinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping</i>	Ensaio clínico não randomizado, aberto, multicêntrico, de fase II / VISION	Pacientes ≥ 18 anos; N= 273 Média de idade: 72 anos Coortes A e C	Tepotinibe 500 mg 1x ao dia  Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável	Sem braço comparador	Data de corte: 01/02/21  Média de duração do tratamento: 6,3 meses
<b>Christopoulos et al, 2023</b> <sup>50</sup>	<i>1381P TOGETHER: Pooled real-world datasets of METex14 skipping NSCLC and adjusted comparison of upfront (chemo-)immunotherapy with tepotinib from VISION</i>	<i>Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) / resumo de congresso</i>	TOGETHER 1L: N=26 Média de idade: 66,8 anos VISION 1L: N=111	Tepotinibe (VISION)	Imunoterapia + Quimioterapia (TOGETHER)	Data de corte: 01/2023
<b>Le et al, 2022</b> <sup>51</sup>	<i>Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC: Outcomes in Patient Subgroups from the VISION Study with Relevance for Clinical Practice</i>	Ensaio clínico não randomizado, aberto, multicêntrico, de fase II / VISION	Pacientes ≥ 18 anos; N=152 Média de idade: 73,1 anos CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias) Mutação skipping METex14 1L (N=69), 2L ou 3L Coorte A (análise primária)	Tepotinibe 500 mg 1x ao dia  Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável	Sem braço comparador	Data de corte: 01/07/20  Coorte A: 16,4 meses de seguimento
<b>Veillon et al, 2022</b> <sup>52</sup>	<i>Safety of Tepotinib in Patients With MET Exon 14 Skipping NSCLC and Recommendations for Management</i>	Ensaio clínico não randomizado, aberto, multicêntrico, de fase II / VISION	Pacientes ≥ 18 anos; N=255 Média de idade: 72 anos CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias) Mutação skipping METex14	Tepotinibe 500 mg 1x ao dia  Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável	Sem braço comparador	Data de corte: 01/07/20  Média de duração do tratamento: 5,1 meses

			1L (N=125), 2L ou 3L. Coortes A e C			
<b>Violix et al 2022<sup>46</sup></b>	<i>Tepotinib compared with chemimmunotherapy in first-line non-small cell lung cancer (NSCLC): matching adjusted indirect comparison (MAIC) of VISION in MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC and KEYNOTE-189 in wild-type NSCLC</i>	<i>Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) / resumo de congresso</i>	VISION Média de idade: VISION: 73,8 anos KEYNOTE-189: 65 anos	Tepotinibe (VISION)	Pembrolizumabe + Quimioterapia dupla platina (KEYNOTE-189)	Data de corte: 02/2021
<b>Palk et al, 2020<sup>44</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 Média de idade: 74 anos CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias) Mutação skipping METex14 População análise eficácia N=99 População análise segurança N=152	Tepotinibe 500 mg 1x ao dia Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável	Sem braço comparador	Data de corte: 01/01/20 Eficácia: 17,4 meses de seguimento Segurança: 11,8 meses de seguimento

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

**Quadro 13.** Característica dos ensaios clínicos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Estudo (Autor, ano)	Paik 2020 [estudo VISION]
País, cenário	130 centros em 11 países
Desenho	Ensaio clínico não randomizado de braço único (fase II)
População (n)	<p>n = 313 (todos os participantes); n = 164 (1ª linha)</p> <p>Coorte C, n = 161, &gt;18 meses de acompanhamento</p> <p>Coorte A, n = 152, &gt;35 meses de acompanhamento</p> <p>Adultos com CPCNP avançado ou metastático com METex14 com ou sem tratamento prévio; &gt;18 anos de idade com doença mensurável de acordo com o RESCIST 1.1; com performance de 0 a 1 na ECOG PS; sem mutações do tipo EGFR ou rearranjo do gene ALK</p>
Intervenção	<p>Tepotinibe 500mg/1x ao dia, via oral</p> <p>Ciclos de 21 dias até progressão da doença, morte, descontinuação por evento adverso ou por retirada do consenso</p>
Comparador	Estudo de braço único
Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	<p>Primário</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taxa de resposta objetiva</li> </ul> <p>Secundário</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taxa de resposta objetiva avaliada pelo investigador</li> <li>• Duração da resposta</li> <li>• Sobrevida livre de progressão</li> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Qualidade de vida</li> </ul>

	<i>Timepoint: 18 e 35 meses</i>
<b>Financiamento</b>	Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha

*ALK: quinase de linfoma anaplásico; CPCNP: câncer de pulmão de células não pequenas; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status scale; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; METex14: mutação no éxon 14 do gene MET; RESCIST 1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.*

<b>Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos</b>
Nenhum comentário.

### 7.5.2 Resultados dos estudos incluídos

O PROPONENTE apresentou os resultados por desfecho de interesse dos ECR nas páginas 25 a 28 do documento **20242000195 \_PTC - Revisão Sistemática**. O quadro apresentado foi reproduzido no **Quadros 14** deste relatório.

**Quadro 14.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do PROPONENTE.

Tabela 4. Síntese dos resultados dos estudos identificados na base de evidências

Autor e ano de publicação	N pacientes	Desfechos analisados	Achados
Mazieres et al, 2023 <sup>53</sup> *	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)
Yang et al 2023 <sup>55</sup> *	1545 respostas	Utilidade US EQ-5D-RL	Linha de base Global 0,687 (0,287) (n=242) Sem tratamento prévio 0,689 (0,278) (n=117)
			Pré-Progressão Global 0,754 (0,250) (n=268) Sem tratamento prévio 0,756 (0,255) (n=133)
			Pós-Progressão Global 0,704 (0,288) (n=185) Sem tratamento prévio 0,673(0,316) (n=88)
		Utilidade US EORTC QLU-C10D	Linha de base Global 0,705 (0,215) (n=242) Sem tratamento prévio 0,707 (0,216) (n=117)
			Pré-Progressão Global 0,753 (0,195) (n=268) Sem tratamento prévio 0,756 (0,199) (n=133)
			Pós-Progressão Global 0,708 (0,209) (n=185) Sem tratamento prévio 0,685 (0,218) (n=88)
Christopoulos et al, 2023 <sup>54</sup> ▼	137	SLP	Curvas de KM sobrepostas, sugerindo não haver diferenças.
		SG	Curvas de KM sobrepostas, sugerindo não haver diferenças.
		SLP	Tepotinibe: 15,9 meses (11,3-N.E.) Quimio + Imuno: 6,9 meses (5,7-29,4) HR 0,52 (95% IC; 0,29;0,93; p=0,03)
		SG	Tepotinibe: 29,7 meses (19,1-N.E.) Quimio + Imuno: 22,1 meses (12,6-N.E.) HR 0,77 (p=0,38)
Le et al, 2022 <sup>52</sup> *	152	Melhor resposta objetiva, % (95% IC)	Sem tratamento prévio: 44,6%
		TRO, % (95% IC)	Sem tratamento prévio: 44,9% (32,9-57,4) Pacientes com metástase cerebral (n=23): 47,8% (26,8-69,4)
		Taxa de controle da doença, % (95% IC)	Sem tratamento prévio: 68,1% (55,8-78,8)
		Duração da resposta, mediana (95% IC) meses	Sem tratamento prévio: 10,8 meses (6,9-N.E.) Pacientes com metástase cerebral (n=23): 9,5 meses (5,5-N.E.)
		SLP, mediana (95% IC) meses	Sem tratamento prévio: 8,5 meses (6,8-11,3) Pacientes com metástase cerebral (n=23): 9,5 meses (5,7-11,2)
		SG, mediana (95% IC) meses	17,6 meses (15,0-21,0)
Vioix et al 2022 <sup>56</sup> #	NR	mSLP	Favorece tepotinibe 14,6 meses (IC 95% 10,1) HR 0,67 (95% IC; 0,43;1,07; p=0,091)
		mSG	Quimio + Imuno: 22,3 meses Tepotinibe: 23,6 meses

Veillon et al, 2022 <sup>14</sup> *	255	Edema	Qualquer grau: 69,8%; Grau 3: 9,4% Primeira aparição: 7,9 semanas Levou a redução da dose em: 18,8% Levou a interrupção do tratamento em: 23,1% Levou a descontinuação permanente em: 4,3%
		Hipoalbuminemia	Qualquer grau: 23,9%; Grau 3: 5,5% Primeira aparição: 9,4 semanas Levou a redução da dose em: 0,8% Levou a interrupção do tratamento em: 1,2% Levou a descontinuação permanente em: 0%
		Efusão pleural	Qualquer grau: 13,3%; Grau 3: 4,7% Primeira aparição: 16,6 semanas Levou a redução da dose em: 2,7% Levou a interrupção do tratamento em: 4,3% Levou a descontinuação permanente em: 2%
		Aumento na creatina	Qualquer grau: 25,9%; Grau 3: 0,4% Primeira aparição: 3,1 semanas Levou a redução da dose em: 2,7% Levou a interrupção do tratamento em: 6,3% Levou a descontinuação permanente em: 0,8%
		EAs gastrointestinais	Náusea qualquer grau: 26,7%; Náusea grau 3: 0,8% Primeira aparição: 5,1 semanas (vômito) Levou a redução da dose em: 0% Levou a interrupção do tratamento em: 0,4% Levou a descontinuação permanente em: 0%
		Aumento na ALA e ASA	Qualquer grau: 12,2%; Grau 3: 2,4% Primeira aparição: 6,1 semanas Levou a redução da dose em: 0,8% Levou a interrupção do tratamento em: 3,5% Levou a descontinuação permanente em: 0%
		Todos EAs	Qualquer grau: 96,5%; Grau 3 ou maior: 52,9% Levou a redução da dose em: 29,8% Levou a interrupção do tratamento em: 43,9%
Paik et al, 2020 <sup>14</sup> *	99 (coorte de eficácia)		Levou a descontinuação permanente em: 20,4%
		EAs fatais relacionados ao tratamento	1,2 % (3 pacientes)
		TRO por revisão independente	11: 44,2%
		TRO avaliada pelo investigador	11: 53,5%
		Duração da resposta, mediana (95% IC)	BC: 11,1 meses (7,2-N.E.)
		SG, mediana (95% IC)	17,1 meses (12,0-26,8)
		SLP, mediana (95% IC)	BC: 8,5 meses (6,7-11)
		Qualidade de vida	Taxa completa em mais de 88% da população
	152 (coorte de segurança)	EAs	Qualquer grau: 98% Relacionado à medicação: 89% Grave relacionado à medicação: 15% Fatal relacionado à medicação: 1 paciente

Legenda: ALA: alanina aminotransferase; ASA: aspartate aminotransferase; BC: biópsia combinada; BL: biópsia líquida; BT: biópsia tecidual; EAs: Eventos Adversos; EORTC QLQ-LC13 e -LC30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life*; EQ-SD-SL: *EuroQoL Group 5-Dimension 5-Level questionnaire*; GHS: *Global Health Status*; mSLP: sobrevida mediana livre de progressão da doença; 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.

Adicionalmente, o PROPONENTE descreveu de forma narrativa os estudos encontrados, disponível no documento **20242000195\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 29 a 32.**

**Quadro 15.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Desfecho	Estudo VISION
Sobrevida global	<p><i>Coortes A+C (1ª linha) (Paik 2020)</i></p> <p>n= 98/164</p> <p>Sobrevida global mediana de 21,3 meses; IC 95% 14,2 a 25,9; 1 estudo clínico</p> <p>IC95% compatível com sobrevida variando de 14,2 a 25,9 meses</p>
Sobrevida livre de progressão	<p><i>Coortes A+C (1ª linha) (Paik 2020)</i></p> <p>n= 81/164</p> <p>Sobrevida livre de progressão mediana de 12,6 meses; IC 95% 9,7 a 17,7; 1 estudo clínico</p> <p>IC95% compatível com sobrevida variando de 9,7 a 17,7 meses</p>
Eventos adversos graves	<p><i>Coortes A+C (Paik 2020)</i></p> <p>50,8% (n= 159/313)</p> <p>Eventos adversos que levaram à descontinuação permanente do tratamento: 24,9% (78/313)</p> <p>Eventos adversos que levaram à morte: 13,1% (41/313) (Paik 2020)</p>
Taxa de resposta	<p><i>Coortes A+C (1ª linha) (Paik 2020)</i></p> <p>n= 164</p> <p>Os participantes apresentaram taxa de resposta objetiva parcial de 57,3% (IC95% 49,4 – 65)</p>
Qualquer evento adverso	<p><i>Coortes A+C</i></p> <p>99% (n= 310/313)</p> <p><i>Eventos adversos mais frequentes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema periférico: 67,1% (210/313)</li> <li>• Hipoalbuminemia: 23,6% (74/313)</li> <li>• Aumento de alanina transaminase: 14,1% (44/313)</li> </ul>
Qualidade de vida	<p><i>Tempo até deterioração em 10 pontos (Paik 2020)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• QLQ-LC13: tosse (19,3 meses, IC95% 11,1 a n.e), dispneia (5,6 meses, IC95% 3,3 a 11,1), dor no peito (24,9 meses, IC95% 11,1 a n.e)</li> <li>• QLQ-C30: 15,2 meses, IC95% 5,6 a 33,2</li> <li>• EQ-5D-5L VAS: 11,1 meses, IC95% 5,8 a 19,4</li> </ul>

IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; EQ-5D-5L: EuroQol Five-Dimension Five-Level Scale; n.e: não estimável; QLQ-LC13: Quality of Life Lung Cancer 13 questionnaire; QLQ-C30: Quality of Life Core 30; VAS: Visual Analogue Scale

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Os resultados dos desfechos eventos adversos graves, quaisquer eventos adversos e qualidade de vida foram apresentados considerando a população total avaliada no estudo (com ou sem tratamento prévio), pois para estes desfechos não foram publicados dados estratificados quanto ao tratamento prévio.</li> <li>Os PARECERISTAS incluíram 39 citações relacionadas ao estudo VISION, que abrangem resumos de congresso e análises de acompanhamento do ensaio clínico. Foram apresentados os resultados do estudo pivotal Paik et al 2020, uma vez que publicações posteriores do VISION, com um tempo de seguimento superior a 17,4 meses, corroboraram os resultados para os desfechos avaliados.</li> </ul>	

### 7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

**Quadro 16.** Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
<b>Ferramenta</b>	NewCastle-Ottawa; critérios descritos por Jiang et al para avaliação crítica de MAIC	Inadequado	Tabela de Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1). É importante ressaltar que não existem ferramentas desenvolvidas para avaliar o risco de viés de ensaios clínicos braço único. Deste modo, a ferramenta RoB table foi adaptada, considerando alto risco de viés para os domínios de seleção dos participantes.
<b>Revisores envolvidos</b>	Não informado	Inadequado	Dois revisores independentes



<b>Resolução divergências</b>	Não informado	Inadequado	Terceiro revisor
-----------------------------------	---------------	------------	------------------

<b>Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos</b>
Não há.

A avaliação da qualidade metodológica dos ECR e MAIC incluídas pelo PROPONENTE foram apresentadas nas Tabelas 6 e 7, disponíveis no documento **20242000195\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 32 e 33.**

*Tabela 6. 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	Score total
<b>VISION</b>	Paik et al, 2020									
	Le et al, 2022									
	Veillon et al, 2022	★	NA	★	★	NA	★	★	★	6
	Mazieres et al, 2023									
	Yang et al, 2023									

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

Tabela 7. Avaliação da qualidade das MAICs incluídas de acordo com os critérios descritos por Jiang et al.<sup>62</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						

**Quadro 17.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Estudo / domínio		Paik 2020 [estudo VISION]
Geração da sequência de alocação		<b>ALTO RISCO</b> Justificativa: estudo de braço único.
Sigilo de alocação		<b>ALTO RISCO</b> Justificativa: estudo de braço único.
Mascaramento (participantes e equipe)	Sobrevida global	<b>BAIXO RISCO</b> Justificativa: apesar de estudo <i>open label</i> , o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
	Sobrevida livre de progressão	<b>ALTO RISCO</b> Justificativa: estudo <i>open label</i> . Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
	Eventos adversos graves	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
	Taxa de resposta	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
	Qualquer evento adverso	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
	Qualidade de vida	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima

<b>Mascaramento (avaliadores dos desfechos)</b>	Sobrevida global	<b>BAIXO RISCO</b> Justificativa: apesar de estudo <i>open label</i> , o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento da equipe e participante.
	Sobrevida livre de progressão	<b>ALTO RISCO</b> Justificativa: estudo <i>open label</i> . Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
	Eventos adversos graves	<b>ALTO RISCO</b> Justificativa: estudo <i>open label</i> . Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos avaliadores dos desfechos.
	Qualquer evento adverso	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
	Taxa de resposta	<b>BAIXO RISCO</b> Citação: “ <i>The primary end point was a confirmed objective response (defined as a complete or partial response) as determined according to RECIST, version 1.1, on the basis of an assessment by an independent review committee.</i> ” Justificativa: O desfecho foi avaliado por um comitê independente.
	Qualidade de vida	<b>ALTO RISCO</b> Justificativa: estudo <i>open label</i> . Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos avaliadores dos desfechos.
<b>Dados incompletos dos desfechos</b>	Sobrevida global	<b>ALTO RISCO</b> Justificativa: A análise não foi realizada por intenção de tratar. As perdas foram frequentemente associadas progressão da doença (45,4%, 45/99), a eventos adversos (19,2%, 19/99) ou morte (10,1%, 10/99).
	Sobrevida livre de progressão	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
	Eventos adversos graves	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
	Qualquer evento adverso	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
	Taxa de resposta	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
	Qualidade de vida	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
<b>Relato seletivo dos desfechos</b>		<b>BAIXO RISCO</b>

	Justificativa: O protocolo do estudo foi registrado (NCT02864992) de maneira prospectiva. Desfechos relevantes foram planejados antes do início do recrutamento.
<i>Outros vieses</i>	<b>BAIXO RISCO</b> Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

<b>Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos</b>
Não há.

#### 7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

A avaliação da certeza do conjunto final das evidências identificadas foi apresentada pelo PROPONENTE no Apêndice 1, disponível no documento **20242000195\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 41 a 43**.

A certeza da evidência proveniente de estudo braço único é limitada para qualquer conclusão sobre a eficácia e a segurança comparativa do tepotinibe quanto ao placebo ou imunoterapia incorporados atualmente. Deste modo, a certeza da evidência foi reduzida em três níveis devido à inexistência de estudo apropriado para responder à questão de interesse deste relatório (**Quadro 19**).

**Quadro 18.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

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

Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza da evidência gerada
N estudos	Desenho dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Heterogeneidade	Imprecisão	Outras considerações		
Taxa de resposta objetiva								
1	Estudo não randomizado	baixo	baixa	baixa	baixa <sup>a</sup>	nenhuma	Coorte A+C 1L: 57,3% (49,4-65,0) (Mazieres et al, 2023) Coorte A metástase cerebral (n=23): 47,8% (26,8-69,4) (Le et al, 2022) Todas as publicações do estudo VISION	⊕⊕○○ Baixa
Duração mediana da resposta								
1	Estudo não randomizado	baixo	baixa	baixa	baixa <sup>a</sup>	nenhuma	Coorte A+C 1L: 46,4 meses (13,8-NE) (Mazieres et al, 2023) Coorte A metástase cerebral (n=23): 9,5 meses (5,5-NE) (Le et al, 2022) Todas as publicações do estudo VISION	⊕⊕○○ Baixa
Sobrevida global								
1	Estudo não randomizado	baixo	baixa	baixa	baixa <sup>a</sup>	nenhuma	Coorte A+C 1L: 17,1 meses (12,0-26,8) (Mazieres et al, 2023) Coorte A metástase cerebral (n=23): 17,6 meses (15,0-21,0) (Le et al, 2022) Todas as publicações do estudo VISION  • Tepotinibe teve maior SG ao ser comparado de forma indireta (MAIC) com quimioterapia + imunoterapia: 23,6 meses versus 22,3 (Vioix et al, 2022) • VISION versus KEYNOTE-189	⊕⊕○○ Baixa
Sobrevida mediana livre de progressão								
1	Estudo não randomizado	baixo	baixa	baixa	baixa <sup>a</sup>	nenhuma	Coorte A+C 1L: 8,5 meses (6,7-11,0) (Mazieres et al, 2023) Coorte A metástase cerebral (n=23): 9,5 meses (5,7-11,2) Todas as publicações do estudo VISION  • Tepotinibe teve maior SLP ao ser comparado de forma indireta (MAIC) com quimioterapia (13,5 versus 8,3 meses) ou com quimioterapia + imunoterapia (HR 0,67; p=0,091) (Hatswell et al, 2022; Vioix et al, 2022) • VISION versus KEYNOTE-189; VISION versus KEYNOTE-024	⊕⊕○○ Baixa
Qualidade de vida (assessed with: EORTC QLQ e EQ-5D-5L)								
1	Estudo não randomizado	baixo	baixa	baixa	baixa <sup>a</sup>	nenhuma	Utilidade EORTC QLQ-C10D (população 1L):  • Baseline: 0,707 (0,216) • Pré-progressão: 0,756 (0,199) • Pós-progressão: 0,685 (0,218)  Utilidade EQ-5D-RL (população 1L):  • Baseline: 0,689 (0,278) • Pré-progressão: 0,756 (0,255) • Pós-progressão: 0,673 (0,316)  (Yang et al, 2023) Estudo VISION	⊕⊕○○ Baixa
Eventos adversos								
1	Estudo não randomizado	baixo	baixa	baixa	baixa <sup>a</sup>	nenhuma	Coorte A+C, todas linhas de tratamento: Relacionados à medicação:  • Qualquer EA: 91,7% • EAs graves: 15,7% • EA grau ≥ 3: 34,8% • EA grau ≥ 4: 3,8%  (Mazieres et al, 2023) Estudo VISION	⊕⊕○○ Baixa

**Quadro 19.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

Tepotinibe					
<b>Paciente ou população:</b> pacientes com câncer de pulmão de não células pequenas avançado com mutação do tipo skipping no éxon 14 do gene MET					
<b>Contexto:</b> domiciliar					
<b>Intervenção:</b> tepotinibe					
<b>Comparação:</b> sem comparador					
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)*  Risco com tepotinibe	Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação *
<b>Sobrevida global</b>	Sobrevida global mediana de 21,3 meses; IC 95% 14,2 a 25,9	-	164* (1 ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa <sup>a</sup>	-
<b>Sobrevida livre de progressão</b>	Sobrevida livre de progressão mediana de 12,6 meses; IC 95% 9,7 a 17,7	-	164* (1 ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa <sup>a</sup>	-
<b>Eventos adversos graves</b>	50,8% dos participantes apresentaram eventos adversos graves	-	313** (1 ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa <sup>a</sup>	-
<b>Taxa de resposta</b>	A taxa de resposta objetiva parcial de 57,3% (IC95% 49,4 – 65)	-	164* (1 ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa <sup>a</sup>	-
<b>Qualquer evento adverso</b>	99% dos participantes apresentaram eventos adversos	-	313** (1 ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa <sup>a</sup>	-
<b>Qualidade de vida (Tempo até deterioração em 10 pontos)</b>	QLQ-LC13: tosse (19,3 meses, IC95% 11,1 a n.e), dispneia (5,6 meses, IC95% 3,3 a 11,1), dor no peito (24,9 meses, IC95% 11,1 a n.e)	-		⊕○○○ muito baixa <sup>a</sup>	-
	QLQ-C30: 15,2 meses, IC95% 5,6 a 33,2	-		⊕○○○ muito baixa <sup>a</sup>	-
	EQ-5D-5L VAS: 11,1 meses, IC95% 5,8 a 19,4	-		⊕○○○ muito baixa <sup>a</sup>	-

---

**Legenda**

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

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

\* Número de participantes em primeira linha de tratamento

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

IC: Intervalo de confiança.

---

**Explicações**

a. Ensaio clínico não randomizado (braço único experimental) sem grupo comparador: redução de três níveis.

---

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

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

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

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

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

---



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

## 7.6 Discussão e conclusões

**Quadro 20.** Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
<b>Sumário da evidência</b>	<p>“O estudo VISION é um ensaio de fase II multicêntrico que demonstrou, entre pacientes com CPNPC portadores da mutação skipping METex14, uma sobrevida global mediana de 17,1 meses e sobrevida mediana livre de progressão de 8,5 meses. A duração mediana da resposta foi de 46,4 meses. Além disso, os pacientes apresentaram um impacto positivo na qualidade de vida em todos os aspectos avaliados. Neste caso, as respostas ao desfecho foram bem representativas (n=1.545) e este foi avaliado por duas escalas internacionalmente validadas para pacientes com câncer (EORTC QLU-C10-D e EQ-5D-5L)73-78. Finalmente, conforme pode ser visualizado no Apêndice 1, há um benefício adicional</p>	<p>Esse Relatório de Análise Crítica (RAC) identificou um ensaio clínico fase II, sem grupo comparador e com alto risco de viés, avaliando o tepotinibe para o tratamento de adultos com CPCNP avançado do tipo METex14 sem tratamento prévio.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Há incertezas (evidência de certeza muito baixa) sobre os efeitos do tepotinibe quanto aos desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave, frequência de participantes com pelo menos um evento adverso, taxa de resposta objetiva e qualidade de vida.</li> </ul>

	importante associado ao tepotinibe: resultados positivos para todos os desfechos de eficácia nos casos de pacientes sob metástases cerebrais (SG: 17,6 meses (15,0-21,0); SLP mediana: 9,5 meses (5,7-11,2); duração mediana da resposta: 9,5 meses (5,5-não estimado)).”	
<b>Limitações</b>	“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. Ainda, destaca-se que o risco de viés foi avaliado como baixo.”	A principal limitação das evidências identificadas é a ausência de estudos experimentais comparativos entre o tepotinibe e as alternativas consideradas neste relatório de análise crítica. É válida a afirmação de que a condição é rara, mas as incertezas inerentes ao tipo de análise disponível devem ser ressaltadas e consideradas no processo de tomada de decisão.
<b>Conclusões</b>	“Ainda, salientamos que não existem opções de terapias-alvo específicas para o CPNPC com mutação <i>skipping</i> no éxon 14 do gene MET na Saúde Suplementar do Brasil, fazendo com que os pacientes sejam submetidos aos regimes de terapia tradicionais não direcionadas, conforme descrito acima. Portanto, a	Com base em evidências de muito baixa certeza, oriundas de um ensaio clínico braço único, os efeitos do tepotinibe são incertos em pacientes com CPNPC.

	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 terapia com impacto clínico positivo em termos de resposta objetiva, sobrevida e qualidade de vida em comparação às alternativas atualmente disponíveis.”	
--	---	--

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Não há.

## 7.7 Elementos pós-texto

**Quadro 21.** Componentes dos elementos pós-texto.

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

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
---

Não há.
---------

## 8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas <sup>3</sup> e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

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

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente
O modelo de custo-minimização possui limitações importantes pois desconsidera diferenças na efetividade da intervenção e do controle. Como não há evidências comparativas entre o tepotinibe, a aplicação de outros modelos é limitada.

### 8.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 22**.

**Quadro 22.** Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
<b>Perspectiva</b>	Saúde suplementar	Adequada
<b>Horizonte temporal</b>	2 anos	Adequado para o modelo de custo-minimização.
<b>População-alvo</b>	Pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC)	Alinhado ao PICO: Sim

	avançado, com mutações do tipo skipping METex14	
<b>Tecnologia</b>	Tepotinibe	Alinhado ao PICO: Sim
<b>Comparador</b>	Imunoterapia associada à quimioterapia (imunoquimioterapia, IT + QT) com pembrolizumabe + pemetrexede + platina (cisplatina ou carboplatina).	Alinhado ao PICO: Sim.
<b>Taxa de desconto anual</b>	Não foi aplicada taxa de desconto na análise do caso-base. (20241000195_Planilha Modelo Econômico – AES, na aba “Pressupostos e definições”).	Apropriado: Sim.
<b>Desfechos de saúde</b>	Nenhum desfecho foi considerado por se tratar de análise de custo-minimização	Adequado para o modelo de custo-minimização.
<b>Mensuração da efetividade</b>	Parâmetros de efetividade não foram considerados por se tratar de análise de custo-minimização	Adequado para o modelo de custo-minimização.
<b>Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utility)</b>	Não foram consideradas por se tratar de análise de custo-minimização	Adequado para o modelo de custo-minimização.
<b>Estimativa de recursos e custos</b>	A estimativa de recursos e custos foi apresentada planilha anexa (20241000195_Planilha Modelo Econômico – AES), na aba “Custos”.	Foram utilizadas duas fontes principais de custo:  - Custos diretos de aquisição e administração das intervenções em 1 linha

		<p>- Custos diretos de aquisição e administração das intervenções em 2 linha</p> <p>Devido a ausência de evidências comparativas entre o tepotinibe e os comparadores, a consideração de custo subsequentes na segunda linha é incerta, uma vez que a diferença de taxa de progressão entre os braços não é baseada em estudos com comparação direta e de alta qualidade metodológica.</p>
<b>Unidade monetária</b>	Real	Adequado
<b>Método de modelagem</b>	Custo-minimização	Adequado para o modelo de custo-minimização.
<b>Pressupostos do modelo</b>	<p>“A presente análise de custo-minimização assume a perspectiva da saúde suplementar no Brasil. Os resultados são apresentados em termos de comparação de custos médicos diretos relevantes em um horizonte temporal de 2 anos. Todos os valores financeiros estão expressos em Reais (R\$) no ano 2024. O horizonte temporal de 2 anos foi considerado o suficiente para captar os custos dos tratamentos de primeira e de segunda linhas. Uma duração de ciclo de 7 dias foi usada no modelo, considerada curta o suficiente para capturar os vários regimes e</p>	Adequado.

	<p>dosagens incluídos no modelo. Dada a curta duração do ciclo, uma correção de meio ciclo não foi aplicada ao modelo econômico. Não foi aplicada taxa de desconto na análise do caso-base. Todos os medicamentos foram valorados a partir da tabela CMED (16 de abril de 2024), com preço de fábrica e ICMS de 18%. Custos com administração dos medicamentos foram obtidos na tabela da classificação brasileira hierarquizada de procedimentos médicos (CBHPM, valores referentes ao ano 2023).</p> <p>A população-alvo considerada nas análises de custo-minimização e de impacto orçamentário é aquela com características semelhantes à população avaliada no estudo VISION, ou seja, pacientes adultos, com CPNPC avançado, com alterações de skipping de METex14, sem tratamento prévio<sup>3</sup>. As características dos pacientes na linha de base aplicadas ao modelo econômico são baseadas no estudo VISION, coortes A e C (Tabela 1)”</p>	
<b>Métodos analíticos</b>	Não relatado	-
<b>Planilha (transparência e</b>	A planilha foi apresentada como anexo.	-



reprodutibilidade)		
--------------------	--	--

CPCNP: Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas; IT: imunoterapia; METex14: mutação no éxon 14 do gene MET; MET: mesenchymal-epithelial transition factor receptor; QT: quimioterapia

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente
Não há.

## 8.2 Resultados

**Quadro 23.** Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	Não se aplica	-
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	O proponente apresentou as estimativas de custo. Estimativas de efetividade não foram apresentadas por se tratar de análise de custo-minimização.	Adequado considerando o modelo adotado.
Análise de sensibilidade	O proponente apresentou análise de sensibilidade determinística variando parâmetros como: - Adoção de desconto - Horizonte temporal - Duração no tratamento - Custos de segunda linha	Adequado
Caracterização da heterogeneidade	Não há	-

<b>Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente</b>
Não há.

**Quadro 24.** Diferença de custo da avaliação de custo-minimização elaborada pelo PROPONENTE (caso base).

<b>Procedimento</b>	<b>Custo de tratamento (único)</b>	<b>Diferença de custos</b>
Com tepotinibe	R\$628.374,75	- R\$ 274.162,52
Com pembrolizumabe + pemetrexede + platina	R\$ 902.537,28	-

<b>Comentários adicionais sobre os resultados da análise de custo-minimização</b>
Não há.

### 8.3 Discussão e conclusões

**Quadro 25.** Componentes da discussão e conclusões

<b>Componente</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Principais achados</b>	“A análise de custo-minimização apresentada, considerando o uso de tepotinibe em substituição ao esquema composto por pembrolizumabe, pemetrexede e platina como primeira linha de tratamento para pacientes com CPNPC avançado, com mutação do tipo skipping no éxon 14 do gene MET,	As conclusões apresentadas são baseadas em um modelo de custo-minimização, que não é o mais adequado para uma doença oncológica agressiva. Também são apresentadas conclusões com a eficácia da terapia, que não são

	<p>resulta em uma economia de recursos para a saúde suplementar no Brasil. Esses resultados estão alinhados com recomendações de outras agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais, como o PBAC e o NICE.</p> <p>Soma-se a isso a conveniência proporcionada por tepotinibe, por ser um tratamento de administração oral, e melhoria na qualidade de vida do paciente, clinicamente comprovada “</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000195_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES]</p>	sustentadas pelo modelo de custo-minimização.
<b>Limitações</b>	Não apresentado.	As limitações são referentes ao modelo adotado e a inexistência de evidências comparativas entre as terapias.
<b>Generalização dos achados Implicações para a prática</b>	Não apresentado.	É importante ressaltar as limitações da análise de custo-minimização para a generalização dos resultados para a prática. Um modelo de custo-minimização parte da premissa de que a eficácia das terapias comparadas é equivalente. No momento, sequer há avaliação comparativa das duas terapias por meio de ensaios clínicos randomizados, portanto, a adoção da premissa de que os tratamentos são equivalentes não é embasada em evidências disponíveis.

**Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente**

Não há.

## 8.4 Elementos pós-texto

**Quadro 26.** Elementos pós-texto.

<b>Critério</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas.	As referências não foram apresentadas para alguns parâmetros de custo e efetividade utilizados.

### **Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente**

Não há.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 1**.

## 9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário <sup>3</sup> e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

### 9.1 Métodos

**Quadro 27.** Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Parâmetros	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
<i>Informações Gerais</i>			
<b>Software utilizado</b>	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
<b>Modelo</b>	Estático	Adequado	Estatístico
<b>Perspectiva</b>	Saúde suplementar	Adequado	Saúde suplementar
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos	Adequado	5 anos
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
<b>Tecnologia</b>	Tepotinibe	Adequado	Idem
<b>Comparador</b>	Imunoterapia + quimioterapia.	Adequado	Utilizou-se o pembrolizumabe como imunoterapia comparadora pois ele é a escolha recomendada por diretrizes nacionais e internacionais como opção para tratamento não dirigido por mutações.
<b>Cenários</b>	Cenário atual: imunoterapia + quimioterapia.	Adequado	Idem

	Cenário alternativo: incorporação gradual de tepotinibe.		
<b>Participação no mercado</b>	Incorporação gradual e linear de tepotinibe a uma taxa incremental de 10% ao ano, iniciando em 30% de utilização no ano 1 e atingindo 70% de utilização no ano 5. Considerou-se que os demais pacientes seriam tratados com IT + QT.	Utilizamos a mesma estimativa do PROPONENTE.	Não foi utilizada uma proposta mais agressiva devido a ausência de evidências robustas de eficácia da intervenção.
<i>População</i>			
<b>População</b>	Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, com mutações do tipo skipping METex14	Adequado	Idem
<b>Cálculo da população elegível</b>	Abordagem epidemiológica, considerando os seguintes parâmetros:  - Taxa de incidência (anual, por 100.000 habitantes) = 15,06	Adequado	Idem

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proporção CPNPC = 85%</li> <li>- Proporção dos CPNPC com doença avançada (Estádios IIIb e IV) = 80%</li> <li>- Proporção com Mutação skipping METex14 = 3%</li> </ul>		
<b>Subgrupos</b>	Não realizado	Adequado	Idem
<i>Custos</i>			
<b>Componentes e fontes (tecnologia)</b>	Todos os custos foram obtidos a partir da tabela CMED de 16 abril de 2024, considerando preço de fábrica com ICMS de 18%.	Adequado.	Foi adotada como duração total do tratamento de 30 semanas, segundo a mediana reportada pelo estudo VISION.
<b>Componentes e fontes (comparadores)</b>	Todos os custos foram obtidos a partir da tabela CMED de 16 abril de 2024, considerando preço de fábrica com ICMS de 18%	Adequado	Foi adotada como duração total do tratamento de 40 semanas, segundo a mediana reportada pelo estudo Keynote. <sup>8</sup>
<b>Custos associados</b>	Também foram incluídos custos associados a administração de imunoterapia e quimioterapia, tepotinibe, tratamento segunda	Devido a ausência de evidência comparativa entre o tepotinibe e a imunoterapia, a inclusão de parâmetros relacionados a taxa de progressão e custeio de segunda fase é	Devido as incertezas nos parâmetros clínicos e de efetividade, foram incluídas apenas custos diretos relacionados ao procedimento.

	linha pós imunoterapia e quimioterapia e tratamento segunda linha pós tepotinibe	imprecisa, e pode levar a estimativas inadequadas do impacto orçamentário.	
<b>Custos não incluídos</b>	Não há.	Adequado.	-
<b>Ajustes</b>	Não há.	-	-

<b>Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente</b>
Não há.

**Quadro 28.** Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

<b>Proponente</b>		<b>Pareceristas</b>	
<b>Ano</b>	<b>População</b>	<b>Ano</b>	<b>População</b>
Ano 1	157	Ano 1	157
Ano 2	158	Ano 2	158
Ano 3	159	Ano 3	159
Ano 4	160	Ano 4	160
Ano 5	161	Ano 5	161
<b>Total</b>	<b>795</b>	<b>Total</b>	<b>795</b>
<b>Média anual</b>	<b>159</b>	<b>Média anual</b>	<b>159</b>

<b>Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente</b>
---



Não há.

**Quadro 29.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com tepotinibe	0%	0%	0%	0%	0%
Sem tepotinibe	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Cenário B – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com tepotinibe	30%	60%	50%	60%	70%
Sem tepotinibe	70%	40%	50%	40%	30%

**Quadro 30.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com tepotinibe	0%	0%	0%	0%	0%
Sem tepotinibe	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Cenário B – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com tepotinibe	30%	60%	50%	60%	70%
Sem tepotinibe	70%	40%	50%	40%	30%

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

Os PARECERISTAS adotaram o mesmo *market share* do PROPONENTE pois julgam improvável que todos os pacientes projetados realizem a troca do pembrolizumabe pelo tepotinibe, uma vez que as evidências da eficácia do tepotinibe sejam de muito baixa certeza e derivadas de apenas um estudo sem grupo comparador.

## 9.2 Resultados

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

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

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

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente
Não há.

**Quadro 31.** Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
<b>Preço da tecnologia</b>	R\$ 1.852,99 por dia/administração de tepotinibe	-	Idem
<b>Impacto por cenário</b>	Acumulado em 5 anos Atual: R\$ 717.745.795,91  Alternativo R\$ 608.476.319,13	-	Acumulado em 5 anos Atual: R\$ 583.894.806,82  Alternativo 1: R\$ 446.353.768,97
<b>Impacto incremental</b>	- R\$ 109.269.476,78 (média anual - R\$ 21.853.895,36)	-	- R\$ 137.541.037,85 (média anual - R\$ 27.508.207,57)
<b>Caracterização da incerteza</b>	Não realizada.	Não há.	Idem.

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados
---

Não há.

**Quadro 32.** Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Proponente		
Período	Cenário de Referência	Cenário 1
2024	R\$ 141.813.440,22	R\$ 128.889.897,29
2025	R\$ 142.734.945,23	R\$ 125.391.584,93
2026	R\$ 143.607.704,83	R\$ 121.795.945,95
2027	R\$ 144.418.324,86	R\$ 118.096.469,64
2028	R\$ 145.171.380,76	R\$ 114.302.421,33
<b>Total</b>	<b>R\$ 717.745.795,91</b>	<b>R\$ 608.476.319,13</b>
Pareceristas		
Período	Cenário de Referência	Cenário 1
2024	R\$ 115.366.933,19	R\$ 99.099.650,14
2025	R\$ 116.116.588,56	R\$ 94.285.937,89
2026	R\$ 116.826.588,95	R\$ 89.371.419,93
2027	R\$ 117.486.038,06	R\$ 84.353.864,35
2028	R\$ 118.098.658,06	R\$ 79.242.896,66
<b>Total</b>	<b>R\$ 583.894.806,82</b>	<b>R\$ 446.353.768,97</b>

**Comentários sobre o impacto orçamentário total**

As diferenças na estimativa do impacto orçamentário total são resultantes da não inclusão de custos de segunda linha de tratamento pelos PARECERISTAS, devido as incertezas sobre a eficácia da tecnologia.

**Quadro 33.** Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Proponente	
Período	Cenário 1 - Referência
2024	-R\$ 12.923.542,93
2025	-R\$ 17.343.360,30
2026	-R\$ 21.811.758,88
2027	-R\$ 26.321.855,23
2028	-R\$ 30.868.959,44
<b>Total</b>	-R\$ 109.269.476,78
<b>Médio</b>	-R\$ 21.853.895,36
Pareceristas	
Período	Cenário 1 - Referência
2024	-R\$ 16.267.283,05
2025	-R\$ 21.830.650,67
2026	-R\$ 27.455.169,02
2027	-R\$ 33.132.173,71
2028	-R\$ 38.855.761,40
<b>Total</b>	-R\$ 137.541.037,85
<b>Médio</b>	-R\$ 27.508.207,57

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental
Não há.

### 9.3 Discussão e conclusões

**Quadro 34.** Componentes da discussão e das conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
<b>Principais achados</b>	<p>“A análise de impacto orçamentário apresentada demonstrou, em um robusto modelo alimentado por dados reais, que a incorporação de tepotinibe representa uma opção terapêutica economicamente vantajosa para o sistema de saúde suplementar no Brasil. Os resultados apontam para uma significativa economia de recursos, estimada em - R\$ 109,3 milhões acumulados em 5 anos.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000195_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO]</p>	<p>A análise apresentada pelo PROPONENTE e a apresentada neste relatório de avaliação crítica indicaram economia. O resultado é coerente uma vez que o Rol atual contempla a imunoterapia com pembrolizumabe que tem custo total de tratamento maior do que o tepotinibe.</p>
<b>Limitações</b>	Não apresentadas	<p>As principais limitações da análise realizada se referem as incertezas no tempo total de tratamento, pois este é dependente da taxa de progressão da doença. Atualmente, não foram identificadas evidências diretas sobre o efeito do tepotinibe em comparação com placebo ou pembrolizumabe.</p>
<b>Generalização dos achados</b>  <b>Implicações para a prática</b>	<p>“A inclusão de tepotinibe no rol de medicamentos da ANS permitirá que os pacientes portadores de CPNPC avançado com mutação do tipo skipping METex14 possam ter acesso a uma tecnologia direcionada a esse</p>	<p>É importante ressaltar as limitações da análise de eficácia para a generalização dos resultados para a prática. Diferença na efetividade entre intervenção e comparador podem causar diferenças</p>

	<p>alvo terapêutico específico. Isso resultará possibilidade de tratar os pacientes por mais tempo comparado àquele observado com as melhores opções terapêuticas atualmente disponíveis, porém contando com a conveniência da administração por via oral e com uma significativa redução na ocorrência de eventos adversos graves.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000195_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO]</p>	<p>de custos importantes, alterando a estimativa do impacto orçamentário.</p>
--	---	---

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
Não há

## 9.4 Elementos pós-texto

**Quadro 35.** Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas	As referências não foram apresentadas para alguns parâmetros de custo e efetividade utilizados.

O *checklist* de análise crítica da AIO da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 2**. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA está disponível no **Anexo 3**.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 10.1 Avaliação por outras agências de ATS

**Quadro 36.** Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Proponente	Pareceristas
<b>CADTH, Canadá</b> <a href="http://www.cadthca/">http://www.cadthca/</a>	Não apresentado.	<p>Em setembro de 2022, o CADTH publicou uma avaliação tecnológica do tepotinibe para o tratamento do CPCNP avançado irressecável ou metastático METex14 em pacientes adultos sem tratamento prévio e concluiu que o efeito do medicamento é incerto para a população-alvo deste relatório. Nesse sentido, o CADTH recomendou o não reembolso do tepotinibe para o tratamento do CPCNP avançado irressecável ou metastático METex14.</p> <p>Em tradução livre:</p> <p><i>“Não se sabe se o Tepmetko conduziria a melhores resultados para os doentes em comparação com os tratamentos atualmente disponíveis [...]”.</i></p> <p><a href="#">CADTH Tepotinib</a></p>
<b>Conitec, Brasil</b> <a href="http://conitec.gov.br">http://conitec.gov.br</a>	Não apresentado.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.
<b>NICE, Inglaterra</b> <a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a>	Não apresentado.	<p>Em maio de 2022 o NICE publicou um <a href="#">guidance</a> informando que o tepotinibe é recomendado para o tratamento do CPCNP avançado METex14 em adultos, mediante oferta do medicamento pela empresa conforme os arranjos</p>



		<p>comerciais (regime de acesso com desconto simples para pacientes tratados com tepotinibe).</p> <p>O NICE justificou a recomendação de uso do tepotinibe considerando que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• As evidências científicas sugerem benefício clínico, considerando comparações indiretas com resultados incertos;</li> <li>• O tepotinibe está de acordo com os critérios do NICE para ser considerada uma tecnologia que prolonga o tempo de vida em pacientes que estão no fim da vida e que receberam tratamento prévio, mas não para pacientes virgens de tratamento;</li> <li>• As estimativas de custo-efetividade vão ao encontro do intervalo normalmente aceitável pelo NICE para o uso de recursos do NHS.</li> </ul> <p><a href="#">NICE   Tepotinib</a></p>
<p><b>HAS, França</b></p> <p><a href="https://www.has-sante.fr/">Haute Autorité de Santé - Professionnels (has-sante.fr)</a></p>	Não apresentado.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.
<p><b>SMC, Escócia</b></p> <p><a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/Home">https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</a></p>	Não apresentado.	<p>Em janeiro de 2023 a SMC aprovou o uso do tepotinibe para o tratamento do CPCNP avançado METex14 em adultos. A recomendação favorável foi baseada em estudo de fase 2 não comparativo que observou taxa de resposta objetiva</p>

		<p>de 51% nos participantes do ensaio clínico.</p> <p>A recomendação da agência se aplica apenas no contexto do arranjo comercial de acesso dos pacientes à tecnologia (<i>NHSScotland Patient Access Scheme (PAS)</i>), o qual requer que sejam apresentados os mesmos resultados de custo-efetividade que basearam a decisão, ou uma lista de preços equivalente ou inferior.</p> <p><a href="#">SMC   Tepotinib</a></p>
--	--	--

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium; HAS: Haute Autorité de Santé, França

## 10.2 Considerações sobre a implementação

O tepotinibe é uma terapia orientada a partir da presença da mutação tipo *skipping* no éxon 14 do gene MET (METex14). Deste modo, a eventual incorporação desta tecnologia deve ser condicionada à capacidade do sistema de saúde suplementar a rastrear esta mutação em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.

## 10.3. Conclusões

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

Há incertezas (evidência de certeza muito baixa) sobre os efeitos do tepotinibe quanto aos desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, frequência de participantes com pelo menos um

evento adverso grave, frequência de participantes com pelo menos um evento adverso, taxa de resposta objetiva e qualidade de vida.

O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-minimização sob a perspectiva da saúde suplementar comparando o tepotinibe com imunoterapia combinada à quimioterapia que concluiu que a utilização do tepotinibe é compatível com redução média de - R\$ 274.162,52 de custos de tratamento em comparação com a imunoterapia (pembrolizumabe) + quimioterapia.

O impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos foi de -R\$ 137.541.037,85 com média anual no período de - R\$ 27.508.207,57. O resultado da análise de impacto orçamentário deste relatório de análise crítica é similar ao da análise apresentada pelo PROPONENTE, e compatível com a inclusão de uma tecnologia menos custosa do que a terapia atualmente incorporada.

### 13. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.: il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
5. Estudo VISION
  - 5.1. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. N Engl J Med. 2020 Sep 3;383(10):931-943. doi: 10.1056/NEJMoa2004407. Epub 2020 May 29. PMID: 32469185; PMCID: PMC8422679.
  - 5.2. 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 Sep 1;9(9):1260-1266. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.1962. Erratum in: JAMA Oncol. 2023 Sep 1;9(9):1300. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.2810. PMID: 37270698; PMCID: PMC10240398.

- 5.3. Garassino MS, Le X, Kowalski DM, et al. 1347P Health-related quality of life (HRQoL) in patients (pts) with NSCLC harboring MET exon 14 skipping (METex14) treated with tepotinib. *Annals of Oncology*. 2020;31(Supp 4):S864. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1661>
- 5.4. Cui W, Brown N, Brown V, Bulusu R, Denton A, Evans J, et al. Tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC: results from the VISION study and local UK experience. *Lung Cancer* 2022; 165:S38-S39.
- 5.5. Felip E, Garassino MC, Sakai H, Le X, Veillon R, Smit E, et al. P45.03 Tepotinib in Patients with MET exon 14 (METex14) Skipping NSCLC as Identified by Liquid (LBx) or Tissue (TBx) biopsy. *J Thorac Oncol* 2021; 16:S1085.
- 5.6. Garassino M, Le X, Kowalski D, Migliorino M, Senellert H, Pradera J, et al. MO01.45 Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with NSCLC Harboring MET Exon 14 Skipping (METex14) Treated with Tepotinib. *J Thorac Oncol* 2021; 16:S35.
- 5.7. Garassino MC, Le X, Iam WT, Felip E, Sakai H, Veillon R, et al. Tepotinib efficacy and safety in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. *Cancer Res* 2022; 82.
- 5.8. Griesinger F, Felip E, Smit EF, Veillon R, Raskin J, Thomas M, et al. 24P Tepotinib in patients with MET exon 14 skipping NSCLC: Efficacy and safety by line of therapy. *Ann Oncol* 2022; 33:S40-S41.
- 5.9. Griesinger F, Garassino MC, Felip E, Sakai H, Le X, Veillon R, et al. 34P Treatment sequencing in the VISION study of tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. *J Thorac Oncol* 2023; 18:S60-S61.
- 5.10. Griesinger F, Thomas M, Reinmuth N, Wermke M, Overbeck T, Alt J, et al. Tepotinib in patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim analysis of VISION Cohorts A and C. *Oncol Res Treat* 2022; 45:153.
- 5.11. Hook E, Vioix H, Batteson R, McLean T, Hatswell A. PCR153 A Comparison of Utility Values Generated Using Different Methods From the Phase II Vision Trial of Tepotinib for Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring MET Exon 14 (METex14) Skipping. *Value Health* 2022; 25:S420.
- 5.12. Itchins M, Thomas M, Garassino M, Felip E, Sakai H, Le X, et al. Tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC: Analysis of all patients from VISION Cohorts A and C. *Asia-Pac J Clin Oncol* 2022; 18:160-162.

- 5.13. Itchins M, Thomas M, Garassino M, Felip E, Sakai H, Le X, et al. Tepotinib in patients with MET exon 14 skipping NSCLC: Analysis of all patients from VISION Cohorts A and C. *Respirology* 2023; 28:31-32.
- 5.14. Le X, Paz-Ares L, Van Meerbeeck J, Ramirez SV, Galvez CC, Baz DV, et al. Clinical response to tepotinib according to circulating tumor (ct) DNA biomarkers in patients with advanced NSCLC with high-level MET amplification (METamp) detected by liquid biopsy (LBx). *J Clin Oncol* 2022; 40.
- 5.15. Le X, Paz-Ares LG, Van Meerbeeck J, Viteri S, Cabrera-Galvez C, Baz DV, et al. OA01.08 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). *J Thorac Oncol* 2023; 18:e3-e4.
- 5.16. Le X, Paz-Ares LG, Van Meerbeeck J, Viteri S, Galvez CC, Baz DV, et al. Tepotinib in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with MET amplification (METamp). *J Clin Oncol* 2021; 39.
- 5.17. Le X, Paz-Ares LG, Van Meerbeeck J, Viteri S, Galvez CC, Smit EF, et al. Tepotinib in patients with non-small cell lung cancer with high-level MET amplification detected by liquid biopsy: VISION Cohort B. *Cell Rep Med* 2023; 4.
- 5.18. Mazieres J, Paik P, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot A, et al. OA05.03 Tepotinib in Patients with Advanced NSCLC with MET Exon 14 (METex14) Skipping: Overall Efficacy Results from VISION Cohort A. *J Thorac Oncol* 2021; 16:S5.
- 5.19. Mazieres J, Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, et al. Tepotinib in patients (pts) with advanced NSCLC with MET exon 14 (METex14) skipping: Overall efficacy results from VISION cohort A. *Ann Oncol* 2020; 31:S828-S829.
- 5.20. Morise M, Sakai H, Kato T, Matsumoto S, Kumagai T, Sakamoto T, et al. O13-4 Efficacy and intracranial activity of tepotinib in Japanese patients with MET exon 14 skipping (METex14) NSCLC (VISION). *Ann Oncol* 2022; 33:S475.
- 5.21. Morise M, Sakai H, Veillon R, Le X, Felip E, Garassino MC, et al. O13-4 Tepotinib safety in MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC: Updated results from the VISION trial. *Ann Oncol* 2021; 32:S291.
- 5.22. Paik P, Sakai H, Felip E, Veillon R, Garassino MC, Raskin J, et al. MA11.05 Tepotinib in Patients with MET exon 14 (METex14) Skipping Advanced NSCLC: Updated Efficacy Results from VISION Cohort A. *J Thorac Oncol* 2021; 16:S174.

- 5.23. Paik PK, Yang M, Knowles E, Hatswell A, Vioix H, Liu FX. U.S. Health utility in advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC) patients harboring MET exon 14 (METex14) skipping mutations treated with tepotinib. J Clin Oncol 2021; 39.
- 5.24. Paik PK, Veillon R, Felip E, Cortot A, Sakai H, Mazieres J, et al. METex14 ctDNA dynamics & resistance mechanisms detected in liquid biopsy (LBx) from patients (pts) with METex14 skipping NSCLC treated with tepotinib. J Clin Oncol 2021; 39.
- 5.25. Paik PK, Xiong W, Hietala SF, Nyberg J, Papasouliotis O, Anziano R, et al. Tepotinib exposure-response analyses of safety and efficacy in patients with solid tumours. Ann Oncol 2020; 31:S494-S495.
- 5.26. Patel JD, Le X, Veillon R, Anderson IC, Bestvina CM, Demedts I, et al. Intracranial activity of tepotinib in patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC enrolled in VISION. J Clin Oncol 2021; 39
- 5.27. Reinmuth N, Popat S, Paz-Ares L, Knowles E, Hatswell A, McLean T, et al. 1255P Health utility with tepotinib in patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol 2021; 32:S985-S986.
- 5.28. Rolfo CD, OBrate Grupp AM, Menzel C, Bruns R, Juraeva D, Stroh C, et al. 1382P Liquid biopsies (LBx) and tissue biopsies (TBx) for identifying MET exon 14 (METex14) skipping in advanced NSCLC: Analyses from the phase II VISION study of tepotinib. Ann Oncol 2023; 34:S793
- 5.29. Sakai H, Morise M, Felip E, Veillon R, Garassino MC, Raskin J, et al. O13-3 Tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping advanced NSCLC: Updated efficacy results from VISION cohort A. Ann Oncol 2021; 32:S290.
- 5.30. Sakai H, Veillon R, Cortot AB, Felip E, Mazieres J, Morise M, et al. Tepotinib in NSCLC patients with METex14 mutations: interim results from the phase II VISION study. Ann Oncol 2019; 30:vi108-vi109.
- 5.31. Scherz A, Felip E, Garassino M, Sakai H, Le X, Veillon R, et al. Tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. Swiss Med Wkly 2021; 151:36S.
- 5.32. Scherz A, Sakai H, Le X, Felip E, Veillon R, Garassino MC, et al. Tepotinib in patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC: Efficacy results from all pts enrolled in VISION cohort A. J Thorac Oncol 2021; 16:S783-S784.
- 5.33. Smit EF, Garassino MC, Felip E, Sakai H, Le X, Veillon R, et al. Tepotinib outcomes according to prior therapies in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. Ann Oncol 2022; 33:S1002-S1003.

- 5.34. Stargardter M, Yang M, Tosh J, Ambavane A, Mittal M, Vioix H, et al. Financial impact of tepotinib for the treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer bearing METex14 skipping in the United States. *J Clin Oncol* 2021; 39.
- 5.35. Thomas M, Garassino M, Felip E, Sakai H, Le X, Veillon R, et al. OA03.05 Tepotinib in Patients with MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC: Primary Analysis of the Confirmatory VISION Cohort C. *J Thorac Oncol* 2022; 17:S9-S10.
- 5.36. Thomas M, Reinmuth N, Wermke M, Griesinger F, Overbeck T, Alt J, et al. Tepotinib in patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC: Efficacy results from all pts enrolled in VISION Cohort A. *Oncol Res Treat* 2021; 44:108-109.
- 5.37. Veillon R, Sakai H, Le X, Felip E, Garassino MC, Cortot A, et al. FP14.09 Tepotinib Safety in MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC: Updated Results from the VISION Trial. *J Thorac Oncol* 2021; 16:S231.
- 5.38. Viteri S, Felip E, Griesinger F, Garassino MC, Sakai H, Le X, et al. 1380P Treatment (Tx) sequencing with tepotinib in previously treated patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC in the VISION trial. *Ann Oncol* 2023; 34:S791-S792.
- 5.39. Yang M, Sachdev R, Stargardter M, Tosh J, Vioix H. EE160 Tepotinib for the Treatment of Adult Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Harboring METEX14 Skipping Alterations: A US Cost-Effectiveness Analysis. *Value Health* 2022; 25:S365.
6. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol*. 2021 Jul;32(7):881-895. doi: 10.1016/j.annonc.2021.04.008. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33894335.



## 14. ANEXOS

**Anexo 1.** Checklist de análise crítica. Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições</b>							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	x				9
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				10
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				10
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.	X				10
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				10
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.	x				10
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.	x				10

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições (cont.)</b>							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.				x	-
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.				x	-
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.				x	-
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	x				15-21
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	x				15-21
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	x				15-21

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
------------	---------	---------------------------	-----	-----	---------	----	--------

Custos (cont.)							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.	x				Anexo
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.	x				10
Modelagem							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.	x				10
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).		x			-
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.	x			x	23

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Resultados</b>							

Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.	x				22
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	x				23
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.				x	-
<b>Considerações finais</b>							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.			x		25
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.			x		25

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				x	-

Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				26
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reprodutível.	x				Anexo

**Fontes:**

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:**

Item	Julgamento	Justificativas e observações
17	Não	O modelo de custo-minimização não considera as incertezas referente a eficácia comparativa entre as alternativas.
22-23	Parcial	Não são consideradas as limitações inerentes ao modelo adotado.

**Anexo 2.** Checklist de análise crítica. Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições</b>							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	x				8
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	x				8
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	x				8
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.	x				8
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				8
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.	x				8

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Cenários</b>							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				9
Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	x				9
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.				-	
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				-	-
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				-	-
<b>População-alvo</b>							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.	x				9 a 11
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	x				14-20
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	x				Anexo

Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	x				14-20
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.	x				14-20
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.				-	
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Impacto orçamentário</b>							
Método	18	O método adotado para estimativa do impacto orçamentário é apresentado de forma clara ( <i>software</i> , modelo estático ou dinâmico etc.) e a justificativa para sua utilização é adequada.	x				Anexo
Impacto por cenário	19	O impacto orçamentário é apresentado por cenário de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	x				22
Impacto incremental	20	O impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos em relação ao cenário de referência é apresentado de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	x				22
Análise de sensibilidade	21	A análise de sensibilidade (se houver) é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	x				24
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº



Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.		x			24 e 25
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.		x			25
Outros							
Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.				x	
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.			x		26-27
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.			x		Anexo

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:**

Item	Julgamento	Justificativas e observações
-	-	-

(inserir outras linhas se necessário)

**Anexo 3.** Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

**Anexo 4.** Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).