

[DADOS GERAIS DA PROPOSTA]

Data de envio do FormRol: 08/05/2024
Protocolo: 2024.2.000195
Nome da tecnologia em saúde: CLORIDRATO DE TEPOTINIBE MONOIDRATADO
Tipo de formulário: Medicamentos
Tipo de proposta de atualização: Incorporação de nova tecnologia em saúde ou nova indicação de uso no Rol

[PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - PAR]

O MEDICAMENTO POSSUI REGISTRO VÁLIDO NA ANVISA?

Sim

A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA ESTÁ PREVISTA EM BULA REGISTRADA NA ANVISA?

Sim

SERÁ APRESENTADA UMA DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO - DUT PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO?

Sim

Nº DE REGISTRO NA ANVISA:

1008904140017

PRINCÍPIO ATIVO DO MEDICAMENTO:

CLORIDRATO DE TEPOTINIBE MONOIDRATADO

NOME COMERCIAL DO MEDICAMENTO:

TEPMETKO

NOME DA EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO:

Merck SA

VENCIMENTO DO REGISTRO:

06/2024

APRESENTAR A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NO ÂMBITO DA SAÚDE SUPLEMENTAR, ESTABELECENDO, OBRIGATORIAMENTE, A LINHA DE TRATAMENTO, A FASE OU ESTÁGIO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE EM QUE A TECNOLOGIA SERÁ UTILIZADA. ATENÇÃO: APENAS UMA LINHA DE TRATAMENTO, FASE OU ESTÁGIO POR FORMULÁRIO ELETRÔNICO.

Tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com mutação do tipo skipping no éxon 14 do gene MET (METex14) em pacientes sem tratamento prévio (1L).

MOTIVAÇÃO PARA APRESENTAÇÃO PARA A PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO:

Tepotinibe é uma terapia-alvo oral altamente específica para pacientes com CPNPC com mutação do tipo skipping no METex14, uma mutação pouco frequente, mas com questões clínicas e prognósticas relevantes. Sua inclusão no Rol da ANS endereça uma necessidade médica atualmente não atendida e é suportada 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.

APRESENTAR A PROPOSTA DE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO - DUT:

Tratamento de primeira linha para pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, com mutação do tipo skipping no éxon 14 do gene MET (METex14).

O PREÇO DO MEDICAMENTO ESTÁ LISTADO NA TABELA DA CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS - CMED?

Sim

PREÇO MÁXIMO CMED - PF 18%:

55.589,66

CÓDIGO GGREM DA APRESENTAÇÃO CORRESPONDENTE AO PREÇO INFORMADO:

525421090053002

[PROBLEMA DE SAÚDE]**DESCRIÇÃO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:**

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.

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.

Outros fatores que favorecem o desenvolvimento dessa neoplasia são: exposição à poluição do ar, infecções pulmonares de repetição, doença pulmonar obstrutiva crônica (enfisema pulmonar e bronquite crônica), fatores genéticos, histórico familiar de câncer, exposição ocupacional a agentes químicos ou físicos, consumo de água contendo arsênico e altas doses de suplementos de betacaroteno em tabagistas e ex-tabagistas.

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 80-85% dos casos. O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) 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 de MET e mutação do tipo skipping no éxon 14 (METex14).

A doença-alvo do presente dossiê é CPNPC avançado com mutação do tipo skipping no éxon 14 do gene MET (mesenchymal-epithelial transition factor receptor), para pacientes sem tratamento prévio.

O MET é um receptor de tirosina quinase normalmente expresso nas células epiteliais de vários órgãos. Em condições normais, 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. Em indivíduos com a mutação do tipo skipping no METex14, os receptores MET são protegidos da degradação, aumentando sua sinalização celular e, assim, estimulando o crescimento e a sobrevivência celular e, por consequência, do tumor.

As alterações no gene MET, incluindo as alterações de skipping no METex14, que promovem o crescimento, invasão e metástase tumoral, estão associadas a doença avançada ao diagnóstico e baixa sobrevida.

DIAGNÓSTICO - PADRÃO OURO PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

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

A radiografia do tórax e a tomografia computadorizada (TC) são os exames iniciais para investigar uma suspeita de câncer de pulmão. No caso desses exames indicarem probabilidade de doença, uma broncoscopia deve ser feita para avaliar internamente as vias respiratórias e, se necessário, realizar uma biópsia.

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

Pacientes com câncer de pulmão podem apresentar uma série de mutações somáticas e a aplicação de testes genéticos é utilizada principalmente para seleção e orientação de tratamento. Estudos demonstram que os testes genéticos usando sequenciamento de nova geração (Next Generation Sequencing – NGS) são importantes para identificar alvos acionáveis que podem ser usados para terapias direcionadas. No Brasil, estes testes são realizados nacionalmente de forma gratuita através do projeto Lung Mapping que visa agilizar a identificação de subtipos tumorais pulmonares, inclusive a mutação METex14.

A presença da mutação METex14 tende a ocorrer em indivíduos mais idosos e a estar associado a um pior prognóstico, se comparado às alterações moleculares mais comuns.

TRATAMENTO - CONJUNTO DE INTERVENÇÕES EM SAÚDE ATUALMENTE UTILIZADO NO MANEJO CLÍNICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

Dada a falta de acesso à terapia-alvo para a mutação METex14 na saúde suplementar, as opções terapêuticas atualmente disponíveis estão limitadas a quimioterapia e/ou imunoterapia, o mesmo tratamento padrão que as pessoas com CPNPC sem esse biomarcador oncogênico específico. A quimioterapia e a imunoterapia possuem cobertura obrigatória pelo fato de serem terapias injetáveis, de uso ambulatorial. No entanto, seu uso em pacientes com a mutação METex14 não está alinhado com as diretrizes das sociedades médicas nacionais e internacionais.

O tratamento mais comumente utilizado, segundo especialistas, para a condição em questão na saúde suplementar brasileira é a combinação de quimioterapia e de imunoterapia, representada por pemetrexede, platina e pembrolizumabe. Esse esquema terapêutico foi utilizado no presente dossiê para comparação com tepotinibe. Essa combinação também foi o comparador eleito na avaliação do Tepotinibe feita pela agência inglesa de saúde, o NICE.

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.

PROGNÓSTICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

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

O câncer de pulmão é mais frequentemente diagnosticado na faixa entre 50 e 70 anos de idade e costuma ser agressivo. 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%. 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. A mutação em salto no METex14 promove o crescimento, invasão e metástase tumoral e está associada a doença avançada e baixa sobrevida.

Em geral, pacientes com mutação do tipo skipping METex14 são mais velhos em comparação com os pacientes com outras mutações acionáveis como EGFR, KRAS ou rearranjo ALK, por exemplo, com uma média de 73 anos de idade. Essa faixa etária avançada pode estar associada a uma maior fragilidade e a um maior risco de eventos adversos decorrentes dos tratamentos convencionais, como quimio-imunoterapia. 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. Embora esta mutação seja pouco frequente, ela possui um significativo impacto clínico nos pacientes, associada a doença avançada e baixa sobrevida.

A descoberta e a caracterização de mutações direcionadoras e o desenvolvimento de terapias-alvo são acontecimentos recentes e mudaram o padrão de tratamento preferencial, aumentando a expectativa e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Drogas inibidoras de tirosina quinase direcionadas para mutações como ALK e EGRF já estão disponíveis na saúde suplementar, no entanto, tratamentos específicos para a mutação do tipo skipping METex14 ainda não.

QUAL A INCIDÊNCIA DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?

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).

Em termos histológicos, aproximadamente 85% dos casos correspondem ao CPNPC. Entre pacientes diagnosticados com CPNPC, as mutações do tipo skipping METex14 são identificadas em 3% dos pacientes. Portanto, a incidência estimada dessa doença é de apenas 0,38 casos novos a cada 100.000 habitantes.

QUAL A PREVALÊNCIA DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?

Não foi identificada evidência que sustente o dado de prevalência específico para a mutação METex14 no Brasil. Considerando os dados do GLOBOCAN, a prevalência estimada para CPNPC em 2022 foi de 10.6 em cada 100.000 habitantes.

Porém, considerando o mal prognóstico da doença em estadios avançados, com a mutação METex14, os dados de incidência e prevalência tendem a ser próximos, por se tratar de uma condição com uma taxa de sobrevida limitada.

No caso da presente submissão, considerando a primeira linha de tratamento, os casos de prevalência não são relevantes para a análise econômica, visto que a população considerada será apenas de casos incidentes a cada ano.

Referência: GLOBOCAN 2022 - Cancer today. World Health Organization. Available from: Cancer Today (iarc.fr)

QUAL A TAXA DE MORTALIDADE DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?

De acordo com o relatório do Instituto Nacional do Câncer (INCA), “Estimativa 2023 Incidência de Câncer no Brasil”, a taxa de sobrevivência 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 sobrevivência de cinco anos é de 56%.

Ainda segundo o INCA, assim como na maioria dos países, o câncer de pulmão é a principal causa de mortalidade por câncer no Brasil. A taxa de sobrevivência em 5 anos padronizada pela idade no país é de 18%, semelhante às taxas globais, que variam de 10% a 20%.

Em termos de mortalidade no Brasil, em 2020, ocorreram 16.009 óbitos por câncer de pulmão em homens e 12.609 em mulheres, esses valores corresponderam a um risco estimado de 15,46 mortes para cada 100 mil homens e de 11,65 para cada 100 mil mulheres. (BRASIL, 2022; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2020a).

A POPULAÇÃO-ALVO (POPULAÇÃO DE INTERESSE) PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO É CONSTITUÍDA POR UM GRUPO ESPECÍFICO DE PACIENTES COM A DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE?

Sim

DEFINIR A POPULAÇÃO-ALVO PARA A UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.

Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado (estádio IIIb e IV), com mutação do tipo skipping no éxon 14 do gene MET (METex14), que não receberam nenhuma terapia sistêmica prévia.

CONSIDERANDO O TOTAL DE PACIENTES COM A DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE, INFORMAR O PERCENTUAL DE PACIENTES QUE PERTENCE A POPULAÇÃO-ALVO.

Para estimar o tamanho da população-alvo, foram realizadas projeções baseadas na incidência de câncer de pulmão conforme o INCA (número total de casos = 32.560 x 23,65% na população da saúde suplementar), totalizando 7.702 novos casos. Desse total, 85% sendo CPNPC, dos quais 80% sendo diagnosticados como doença avançada. Entre pacientes diagnosticados com CPNPC, as mutações do tipo skipping METex14 são identificadas em 3% dos pacientes, obtendo-se uma estimativa de 157 casos incidentes em 2024.

EM COMPARAÇÃO AO CENÁRIO ATUAL, CASO IMPLEMENTADA, COMO A PAR IMPACTARÁ A ATUAL LINHA DE CUIDADO/MANEJO CLÍNICO DO PACIENTE? QUAIS SERÃO OS BENEFÍCIOS DESSA IMPLEMENTAÇÃO PARA OS PACIENTES? *

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.

No Brasil, a diretriz da Sociedade Brasileira Oncologia Clínica (SBOC), de 2023, recomenda o uso de terapia alvo anti-MET em pacientes com mutação do tipo skipping METex14 sem tratamento prévio.

Internacionalmente, as diretrizes clínicas atuais da American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO) e da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) também recomendam o uso de terapia-alvo em pacientes com mutação skipping METex14 sem tratamento prévio. Além disso, a NCCN recomenda terapia-alvo para pacientes com metástases cerebrais e mutação skipping METex14.

Sumarizando, em termos de possibilidades terapêuticas, o tratamento de primeira linha mais indicado para a mutação do tipo skipping METex14 são os agentes inibidores da tirosina quinase. O tepotinibe é um bloqueador da tirosina quinase do tipo Ib, altamente potente e seletivo.

Tepotinibe é uma terapia-alvo oral altamente específica para pacientes com CPNPC com mutação do tipo skipping no METex14, uma mutação pouco frequente, mas com questões clínicas e prognósticas relevantes. Sua inclusão no Rol da ANS endereça uma necessidade médica atualmente não atendida e é suportada pelos dados clínicos de eficácia e segurança do medicamento, bem como pelo impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes.

Além disso, a avaliação econômica revela uma economia média de recursos da ordem de - R\$ 274 mil reais por paciente tratado com tepotinibe em comparação com a terapia padrão de imunoterapia associada à quimioterapia, no caso base. A análise de impacto orçamentário demonstra, em um modelo conservador, transparente, reproduzível e próximo à realidade, que a incorporação de tepotinibe resultará em relevante economia de recursos para o sistema de saúde suplementar no Brasil, com uma estimativa de economia de recursos média da ordem de -R\$ 6,5 milhões de reais para cada ano e de -R\$ 32,4 milhões de reais acumulados em 5 anos.

QUAL O IMPACTO ESPERADO DA PAR QUANTO À DEMANDA ANUAL DA TECNOLOGIA (QUANTIDADES ANUAIS DE SOLICITAÇÕES/EFETIVA UTILIZAÇÃO) PELOS BENEFICIÁRIOS DA SAÚDE SUPLEMENTAR? JUSTIFIQUE. *

Para estimar o tamanho da população-alvo, foram realizadas projeções baseadas na incidência de câncer de pulmão conforme o INCA na população da saúde suplementar, totalizando 7.702 novos casos em 2024; nas proporções relatadas na literatura para CPNPC, 85% de todos os casos; na estimativa para doença avançada ao diagnóstico, 80% dos casos de CPNPC; e para a frequência da mutação MET de interesse, que seria 3% dos casos, obtendo-se uma estimativa de casos incidentes de 157 pacientes em 2024.

Sendo o tepotinibe incorporado, considerou-se a adoção gradual e linear a uma taxa incremental de 10% ao ano, iniciando em 30% de utilização no ano 1 e atingindo 70% de utilização no ano 5.

[TECNOLOGIA EM SAÚDE]**CLASSE TERAPÊUTICA DO MEDICAMENTO:**

ANTINEOPLÁSICO - OUTROS ANTINEOPLÁSICOS INIBIDORES DA PROTEÍNA KINASE

FORMA FARMACÊUTICA DO MEDICAMENTO:

Comprimido revestido

VIA DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Oral

TRATA-SE DE ASSOCIAÇÃO MEDICAMENTOSA DESCRITA EM BULA REGISTRADA NA ANVISA?

Não

USO RESTRITO A HOSPITAIS (ADMINISTRAÇÃO PERMITIDA APENAS EM AMBIENTE HOSPITALAR), CONFORME DETERMINAÇÃO DA ANVISA?

Não

DESCREVER OS IMPACTOS/BENEFÍCIOS CLÍNICOS DO MEDICAMENTO PARA MORBIMORTALIDADE E QUALIDADE DE VIDA RELACIONADAS À DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

Abaixo estão descritos os resultados do acompanhamento de longo prazo do estudo VISION, somadas as populações das coortes A+C, que são compostas por diferentes linhas de tratamento (N=313) e em seguida o resultado considerando apenas a população sem tratamento prévio (N=164), que é a população-alvo da presente proposta de incorporação.

Na população total, a taxa de resposta objetiva foi 51,5% (IC 95%: 45,8–57,1), a sobrevida global mediana foi de 19,6 meses (IC 95%: 16,2–22,9), a sobrevida livre de progressão mediana foi de 11,2 meses (IC 95%: 9,5–13,8) e a duração de resposta mediana foi de 18,0 meses (IC 95%: 2,4–46,4). Já na população de 1L, sem tratamento prévio, a taxa de resposta objetiva foi 57,3% (IC 95%: 49,4–65,0), a sobrevida global mediana foi de 21,3 meses (IC 95%: 14,2–25,9), a sobrevida livre de progressão mediana foi de 12,6 meses (IC 95%: 9,7–17,7) e a duração de resposta mediana foi de 46,4 meses (IC 95%: 13,8–NE).

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

Concluindo, nos modelos estatísticos avaliados, as utilidades do estado de saúde aumentaram em relação à linha de base durante o tratamento com tepotinibe até a progressão e foram significativamente associadas ao status de progressão e tempo até a morte. Estimativas feitas no Canadá, Reino Unido e Taiwan mostraram tendências comparáveis.

Por ser uma droga oral, além dos benefícios de eficácia e segurança, uma das vantagens oferecidas pelo tepotinibe é sua comodidade posológica, o que colabora significativamente para uma manutenção da qualidade de vida destes pacientes.

DESCREVER OS EVENTOS ADVERSOS/EFEITOS INDESEJÁVEIS/RISCOS RELACIONADOS À UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO, DETERMINANDO FREQUÊNCIA E GRAVIDADE:

Entre os EAs esperados com o uso do tepotinibe, o mais comum é o edema, ocorrendo em quase 70% dos pacientes ao considerar qualquer grau e 9,4% em grau 3. Esse edema se resolveu nas primeiras semanas, por redução da dose ou interrupção temporária do tratamento na maioria dos casos. Apenas 4,3% dos pacientes descontinuaram permanentemente o tratamento devido ao edema. Outros eventos adversos relatados foram hipoalbuminemia, efusão pleural, eventos gastrointestinais e aumento nas taxas de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase. No geral, 86,3% dos pacientes experimentaram algum tipo de evento adverso, sendo 24,3% mais importantes (graus 3 e 4). Ao somar as coortes A e C para análise de segurança, 91,7% dos pacientes experimentaram algum EA, mas somente 34,2% apresentaram EAs grau 3 ou maior. EAs levando à redução da medicação ocorreram em 29,8% dos pacientes, à interrupção temporária do tratamento em 43,9% e à descontinuação do estudo em 20,4%. Ocorreram três casos de EAs fatais relacionados ao tratamento nas duas coortes: falha hepática aguda, falha respiratória aguda e agravamento de dispneia.

EXISTE A NECESSIDADE DE OUTRAS TECNOLOGIAS DE APOIO (DIAGNÓSTICO OU TERAPÊUTICO) PARA VIABILIZAR A UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO (POR EXEMPLO, TESTE DIAGNÓSTICO PARA DETECÇÃO DE MARCADOR TUMORAL).

Sim

ESPECIFICAR AS TECNOLOGIAS DE APOIO NECESSÁRIAS. O PROPONENTE DEVERÁ, OBRIGATORIAMENTE, INFORMAR SE AS TECNOLOGIAS LISTADAS ESTÃO DISPONÍVEIS NO ROL. CASO NÃO ESTEJAM DISPONÍVEIS NO ROL, INFORMAR O CÓDIGO E O NOME DAS TECNOLOGIAS DE APOIO EM TABELA PROFISSIONAL E/OU NA TUSS.

Os testes genéticos usando sequenciamento de nova geração (Next Generation Sequencing – NGS) ajudam a identificar pelo menos um alvo acionável que poderia ser usado para terapia direcionada. Estes testes são realizados nacionalmente de forma gratuita através do projeto Lung Mapping que visa agilizar a identificação de subtipos tumorais pulmonares, inclusive a mutação METex14.

Como até o momento não há nenhuma terapia alvo para o tratamento de CPNPC com mutação do tipo skipping no METex14, não há no Rol da ANS um procedimento/DUT específico para pesquisa da referida mutação. No entanto, já está disponível no Rol da ANS a pesquisa outras mutações no CPNPC, como translocações no gene ALK (TUSS 40503852) e mutação de EGFR (TUSS 30503763), por exemplo. Na tabela TUSS tem disponível o procedimento 40503194 "Rastreamento de exon mutado (por gradiente de desnaturação ou conformação de polimorfismo de fita simples ou RNASE ou clivagem química ou outras técnicas) para identificação de fragmento mutado, por fragmento analisado, por amostra.

No anexo II do Rol ainda tem o item 110, "ANÁLISE MOLECULAR DE DNA; PESQUISA DE MICRODELEÇÕES/MICRODUPLICAÇÕES POR FISH (FLUORESCENCE IN SITU HYBRIDIZATION); INSTABILIDADE DE MICROSSATÉLITES (MSI), DETECÇÃO POR PCR, BLOCO DE PARAFINA", que tem cobertura obrigatória quando for solicitado pelo médico assistente (neurologista, oncologista clínico, hematologista ou geneticista), puder ser realizado em território nacional e preencher pelo menos um dos seguintes critérios:

a) na assistência/tratamento/aconselhamento das condições genéticas contempladas nos subitens desta Diretriz de Utilização, quando seguidos os parâmetros definidos em cada subitem para as patologias ou síndromes listadas. b) na assistência/tratamento/aconselhamento das condições genéticas não contempladas nas Diretrizes dos sub-itens desta Diretriz de Utilização, quando o paciente apresentar sinais clínicos indicativos da doença atual ou história familiar e permanecerem dúvidas acerca do diagnóstico definitivo após a anamnese, o exame físico, a análise de heredograma e exames diagnósticos convencionais.

DE FORMA SINTÉTICA, COMO A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO SERÁ INSERIDA NA LINHA DE CUIDADO DO PACIENTE?

Primeira linha para o tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, com mutação do tipo skipping no éxon 14 do gene MET (METex14).

PARA A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NESTE FORMULÁRIO ELETRÔNICO, A TECNOLOGIA FOI AVALIADA PELA CONITEC?

Não

PARA A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NESTE FORMULÁRIO ELETRÔNICO, A TECNOLOGIA ESTÁ INCLUÍDA EM UM PCDT (PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS) DO MINISTÉRIO DA SAÚDE?

Não

[TECNOLOGIA ALTERNATIVA]

DEFINIR O COMPARADOR (TECNOLOGIA ALTERNATIVA) PRINCIPAL PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO. CONSIDERANDO A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA, SEMPRE QUE POSSÍVEL, O COMPARADOR PRINCIPAL DEVE SER UMA TECNOLOGIA CONTEMPLADA PELO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE:

Associação de imunoterapia com quimioterapia à base de platina, sendo a combinação de pembrolizumabe, pemetrexede e platina a mais indicada quando a terapia-alvo para a mutação em questão não está disponível. A cobertura obrigatória desse esquema terapêutico se dá pelo fato de serem terapias infusionais, de uso ambulatorial.

JUSTIFIQUE A ESCOLHA DO COMPARADOR PRINCIPAL:

Não existe atualmente no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS qualquer terapia com indicação em bula específica para CPNPC avançado com mutação skipping METex14.

Nos casos em que não há disponibilidade de terapia-alvo, o tratamento é feito de acordo com as diretrizes para doença sem mutação direcionadora. Dado o mal prognóstico da doença, o tratamento mais comumente utilizado, segundo especialistas atuantes na saúde suplementar brasileira e em linha com as diretrizes médicas nacionais e internacionais, a combinação de quimioterapia e de imunoterapia, representada por pemetrexede, platina e pembrolizumabe, é largamente a mais utilizada.

Além disso, esse foi o comparador eleito na avaliação conduzida pelo NICE e por outras agências de ATS internacionais.

QUAIS SÃO OS GANHOS/BENEFÍCIOS (POR EXEMPLO, MAIOR EFICÁCIA/EFETIVIDADE, MENOR CUSTO, MAIOR ADESÃO ETC.) ESPERADOS DA UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO EM RELAÇÃO AO SEU COMPARADOR PRINCIPAL?

As alternativas atualmente disponíveis oferecem eficácia sub ótima em pacientes com CPNPC avançado e alterações no MET. Estudos têm mostrado uma sobrevida média de aproximadamente 1 ano para pacientes com alterações no METex14 tratados com quimio-imuno, enquanto aqueles sem a alteração apresentam uma sobrevida média de 1,8 anos com essa mesma terapia. Em estudos do mundo real, as TRO relatadas com tratamentos não direcionados ao MET geralmente são baixas para pacientes com alterações de skipping no METex14, com menos de um terço dos pacientes apresentando resposta.

Em termos de eficácia da imunoterapia, 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. Atualmente não existem ferramentas prognósticas que indiquem o provável sucesso do tratamento com imunoterapia, já que a expressão de PD-L1 é um preditor fraco de sucesso nesses casos.

Os dados de acompanhamento de longo prazo do estudo do tepotinibe, o VISION, com resultados combinados das coortes A + C, de pacientes em 1L, N=164, demonstraram uma TRO de 57,3% e SG de 21,3 meses. A SLP da doença foi de 12,6 meses e a duração mediana da resposta foi de 46,4 meses nessa mesma população.

Na MAIC de tepotinibe (VISION) vs quimio-imunoterapia (KEYNOTE-189) em 1L, em comparação com pembrolizumabe + pemetrexede + platina, tepotinibe teve uma mSLP numericamente maior, com uma melhora de 4,3 meses; a SLP também foi consistentemente maior com tepotinibe ao longo do período analisado. Tepotinibe também apresentou uma mSG numericamente maior (melhora de 1,3 meses), com tepotinibe apresentando maior SG nos primeiros 24 meses e com SG semelhante após esse período.

Na MAIC de tepotinibe (VISION) vs quimio-imunoterapia de dados de vida real (TOGETHER), os resultados mostraram que os pacientes tratados com tepotinibe em 1L tiveram uma SLP e uma SG mais longas em comparação com aqueles que receberam imunoterapia mais quimioterapia ou imunoterapia sozinha. Tepotinibe apresentou mSLP de 15,9 meses, comparado a 6,9 meses de quimioterapia + imunoterapia. Com relação a SGm, quimioterapia + imunoterapia apresentaram 22,1 meses e o tepotinibe apresentou 29,7 meses.

No estudo VISION (PAIK, 2020), entre os 152 pacientes na análise de segurança, 38 (25%) apresentaram EAs grau 3, 3 (2%) apresentaram EAs grau 4, e uma morte foi relatada (0,7%), resultando em um percentual total de 27,7% de EAs graus 3, 4 ou 5. O estudo KEYNOTE-189 relatou EAs graus 3, 4 ou 5 em 291 de 405 pacientes tratados com pembrolizumabe + pemetrexede + platina (71,9%).

Com imunoquimioterapia, destacamos a probabilidade da ocorrência de EAs graves e potencialmente fatais, como neutropenia grave (em 16% dos casos) ou trombocitopenia grave (em 8,4% dos casos). Com tepotinibe, neutropenia e trombocitopenia são considerados eventos raros, sendo o edema periférico grave o com maior probabilidade da ocorrência, em 7%.

Os econômicos apresentados revelam uma economia de recursos da ordem de – R\$ 274 mil reais por paciente tratado com tepotinibe. A análise de impacto orçamentário demonstrou uma redução média de custos de -R\$ 21,9 milhões de reais a cada ano e de -R\$ 109,3 milhões de reais acumulados em 5 anos.

[EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS]**ESTRATÉGIA PICOT UTILIZADA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS NA LITERATURA CIENTÍFICA:****POPULAÇÃO:**

Pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células avançado, com mutação do tipo skipping no METex14.

INTERVENÇÃO:

Tepotinibe.

COMPARADOR:

Sem restrição.

DESFECHOS (OUTCOMES):

Desfecho primário: taxa de resposta objetiva.

Desfechos secundários: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, duração mediana da resposta, qualidade de vida e eventos adversos.

TIPOS DE ESTUDOS:

Estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises diretas ou indiretas comparando tepotinibe com outras opções atualmente disponíveis no Rol da ANS (quimioterapia, imunoterapia ou quimio + imunoterapia). Na ausência deles, foram considerados: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas, caso-controle, estudo de braço único (observacionais ou experimentais).

AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS INCLUEM ESPECIFICAMENTE A POPULAÇÃO-ALVO (POPULAÇÃO DE INTERESSE)? JUSTIFIQUE.

Sim. As evidências selecionadas incluem pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, com mutação do tipo skipping no éxon 14 do gene MET (METex14), sem tratamento prévio (1L).

A TECNOLOGIA É SEGURA? JUSTIFIQUE COM BASE NAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS.

Sim. Os eventos adversos de tepotinibe são bem tolerados e manejáveis. O evento adverso relacionado ao tratamento mais comum foi o edema periférico (um efeito de classe dos inibidores de MET), foi principalmente leve a moderado, com 35 (11,2%) apresentando edema periférico de grau 3 ou superior. Outros TRAEs que ocorreram em mais de 20% dos pacientes incluíram hipoalbuminemia (74 [23,6%]), náusea (73 [23,3%]), diarreia (70 [22,4%]) e aumento do nível de creatinina no sangue (69 [22,0%]), e eram principalmente de grau 1 ou 2.

A TECNOLOGIA É EFICAZ? JUSTIFIQUE COM BASE NAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS.

Os estudos apoiaram os resultados positivos do tepotinibe com um acompanhamento de mais de 32 meses. Os resultados atualizados publicados em 2023 (Mazieres, JAMA, 2023) mostraram uma taxa de resposta objetiva maior do que previamente publicado (Paik, 2020), particularmente em pacientes virgens de tratamento (ORR de 58,6%) e quando se consideram resultados com terapias não direcionadas.

Em pacientes com metástase cerebral basal, tepotinibe demonstrou resultados sistêmicos e intracranianos robustos, que tiveram benefício clínico comparável aos pacientes sem metástase cerebral basal, o que apoia a utilização de inibidores de MET que penetram no cérebro, proporcionando uma alternativa terapêutica sistêmica à radiação.

OS DESFECHOS AVALIADOS SÃO CLINICAMENTE RELEVANTES? JUSTIFIQUE.

Sim. Os desfechos avaliados nas evidências aqui apresentadas foram: taxa de resposta objetiva avaliada por comitê independente (desfecho primário), duração da resposta (DOR), sobrevida livre de progressão (PFS), sobrevida global (OS) e segurança.

APRESENTAR UMA SÍNTESE DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS E DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA (DESFECHOS CRÍTICOS).

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado de acordo com a escala NewCastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Cohort Studies, que avalia estudos observacionais através de três principais domínios: seleção da coorte, comparabilidade da coorte baseada no seu desenho e nas análises, e avaliação dos desfechos. A ferramenta foi utilizada em formato adaptado para estudos de coorte com braço único. Três domínios dos nove que a ferramenta original inclui foram removidos por se tratar de avaliação do grupo comparador, o que resultou em uma pontuação máxima de seis estrelas ao invés das nove previstas no instrumento original para estudos de coorte comparativos.

Devido ao fato de que não existem ferramentas específicas para a avaliação de Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAICs), para essas análises incluídas foram usados os critérios descritos por Jiang et al. A avaliação crítica dispõe dos seguintes critérios: 1) a justificativa para o uso do MAIC está explicitamente declarada; 2) os ensaios incluídos em relação à população do estudo e ao design são comparáveis; 3) todos os confundidores conhecidos e modificadores de efeito são identificados a priori e considerados na análise; 4) os resultados devem ser semelhantes em definição e avaliação; 5) as características basais são relatadas antes e depois do ajuste, juntamente com os pesos; e 6) detalhes-chave de um MAIC são relatados.

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

A avaliação do risco de viés foi direcionada ao estudo principal - VISION, como demonstrado na Tabela 6 do dossiê clínico, que foi considerada como de alta qualidade. O VISION apresentou todos os critérios que foram avaliados nessa adaptação da escala de NewCastle-Ottawa. A análise das MAICs incluídas deve ser avaliada com cautela, visto que não dispomos de ferramentas estabelecidas para a avaliação do viés de resumos nesta categoria de estudo. Esta lacuna gera incertezas quanto à efetividade comparativa, uma vez que os domínios avaliados se equiparam entre aqueles apresentados e os ausentes nos estudos que empregaram essa metodologia, conforme pormenorizado na Tabela 7 do dossiê clínico. Ainda, a ausência de determinados domínios pode ser atribuída à natureza das publicações, que frequentemente enfrentam limitações de caracteres, por serem resumos de congresso. Apesar das limitações mencionadas, é imperativo destacar que a MAIC continua a fornecer resultados relevantes para entender a superioridade de tepotinibe frente à terapia padrão, quimioimunoterapia.

No Apêndice 1 do dossiê clínico, apresentamos a Tabela GRADE para avaliação da confiança nas estimativas do tamanho do efeito dos desfechos críticos.

[INFORMAÇÕES ECONÔMICAS]**QUAL TIPO DE ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE (AES) FOI REALIZADO?**

Custo-minimização;

APRESENTAR UMA SÍNTESE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE - AES:

Foi elaborado um estudo de custo-minimização para a comparação de custos entre tepotinibe e a combinação de imunoterapia com quimioterapia.

A análise assumiu a perspectiva da saúde suplementar no Brasil. O horizonte temporal foi de 2 anos, de modo a captar os custos dos tratamentos de primeira e segunda linhas. Uma duração de ciclo de 7 dias foi usada no modelo, considerada curta o suficiente para capturar os vários regimes e dosagens incluídos no modelo. Dada a curta duração do ciclo, uma correção de meio ciclo não foi aplicada ao modelo econômico. Não foi aplicada taxa de desconto na análise do caso-base. Todos os custos estão em Reais (R\$) no ano 2024, após reajuste anual. O comparador específico incluído foi a combinação de pembrolizumabe + pemetrexede + platina (IT + QT).

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).

Para a primeira linha, os tempos de tratamento (TeT) aplicados ao modelo econômico foram estimados, para tepotinibe, a partir das coortes A e C do estudo VISION (curva extrapolada utilizando a distribuição gama) e, para IT + QT, a partir da duração mediana de cada componente do esquema terapêutico conforme relatadas no estudo KEYNOTE-189 (curvas extrapoladas por distribuição exponencial).

O tratamento de segunda linha considerado para pacientes tratados com IT + QT em primeira linha foi o esquema docetaxel + ramucirumabe em uma duração mediana de 4,5 meses (SLP do estudo REVEL). O tratamento de segunda linha considerado para pacientes tratados com tepotinibe em primeira linha foi o esquema pemetrexede + platina em uma duração mediana de 5,5 meses (SLP do estudo KEYNOTE-789).

A análise de custo-minimização para indicação de tepotinibe em primeira linha resultou em uma economia de recursos média de -R\$ 274.162,52 por paciente tratado em um horizonte temporal de 2 anos. Esse achado de economia de recursos foi consistente nas análises de sensibilidade realizadas.

APRESENTAR UMA SÍNTESE DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO - AIO:

Para a análise de impacto orçamentário, os custos a serem incorridos pelas operadoras da saúde suplementar foram projetados por um horizonte temporal de 5 anos. A população-alvo foi estimada pelo método epidemiológico, baseado em estimativas oficiais do INCA relativas à incidência do câncer de pulmão para o triênio 2023-2025, aplicado à população coberta pela saúde suplementar no período de 2024 - 2028 (projeções a partir de dados da ANS e da taxa de crescimento populacional estimada pelo IBGE). Para complementar o funil de pacientes, foram selecionados estudos da literatura que relataram as proporções de CPNPC, doença avançada ao diagnóstico e da mutação tipo skipping no gene METex14. A mesma estrutura de custos da análise de custo-minimização foi utilizada na análise de impacto orçamentário.

No caso-base, foram incluídos custos dos medicamentos, custos de administração de IT + QT e o custo com o tratamento de segunda-linha, considerando que 57% dos pacientes tratados em primeira linha recebam a segunda linha. A duração média de cada tratamento foi estimada a partir do tempo em tratamento (TeT) aferido no estudo VISION para tepotinibe e uma distribuição exponencial extrapolada a partir da duração média de tratamento relatada no estudo KEYNOTE-189 para IT + QT. Os custos dos medicamentos foram valorados pela tabela CMED de 16 abril de 2024, considerando preço de fábrica com ICMS de 18%. Os custos de administração dos medicamentos foram valorados de acordo com a faixa III da tabela CBHPM 2023.

O tamanho da população-alvo foi estimado em uma média anual de 159 casos (157 a 161 casos ao ano durante o horizonte temporal de 5 anos). A taxa de incorporação para tepotinibe considerou uma progressão linear de 30% no primeiro ano até 70% de utilização no quinto ano da análise.

Na análise do caso-base, a incorporação de tepotinibe na saúde suplementar para a indicação CPNPC avançado com mutação skipping METex14 para pacientes sem tratamento prévio resultou em uma redução média de custos de -R\$ 21,9 milhões de reais a cada ano e de -R\$ 109,3 milhões de reais acumulados em 5 anos. Esses são valores a serem poupados pelo sistema de saúde suplementar pela incorporação de tepotinibe.

Uma análise de sensibilidade que não incluiu custos com o tratamento de segunda linha resultou em uma redução média de custos de -R\$ 15,1 milhões de reais a cada ano e de -R\$ 75,6 milhões de reais acumulados em 5 anos.

Por fim, uma análise de sensibilidade que considerou o tempo em tratamento igual à sobrevida livre de progressão relatados nos estudos VISION e KEYNOTE-189 obteve uma estimativa de economia de recursos média da ordem de -R\$ 6,5 milhões de reais para cada ano e de -R\$ 32,4 milhões de reais acumulados em 5 anos.

A análise de impacto orçamentário demonstra, em um modelo conservador, transparente, reproduzível e próximo à realidade, que a incorporação de tepotinibe resultará em relevante economia de recursos para o sistema de saúde suplementar no Brasil.

[CAPACIDADE INSTALADA]

A ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO REQUER RECURSOS FÍSICOS E/OU HUMANOS ESPECIALIZADOS?

Não

[DOCUMENTAÇÃO]**PTC/Revisão Sistemática**

Dossie Clinico Tepotinibe.pdf

Estudo de Análise de Impacto Orçamentário - AIO

Relatorio_impacto_orcamentario_Tepotinibe_CPNPC_METex14sk.pdf

Planilha Análise Impacto Orçamentário - AIO

Analises custo-minimizacao e impacto orcamentario Tepotinibe 1L.xlsx

Estudo de Avaliação Econômica em Saúde - AES

Relatorio_custo_minimizacao_Tepotinibe_CPNPC_METex14sk.pdf

Planilha Modelo Econômico - AES

Planilha Modelo Economico Custo-Minimizacao Tepotinibe 1L - MESMA PLANILHA.xlsx

Fluxogramas da linha de cuidado/manejo clínico da doença/condição de saúde

Fluxograma da linha de cuidado.pdf

Diretriz de Utilização - DUT

Proposta de DUT.pdf

Bula profissional registrada na ANVISA (última versão)

Tepmetko_Bula_Profissional_260523.pdf

Declarações de potenciais conflitos de interesses

DECLARAAçAçO_CONFLITOS_AUTORES_Tepotinibe_Andre Azeredo.pdf

DECLARAAçAçO_CONFLITOS_AUTORES_Tepotinibe_Daniela Cardoso.pdf

DECLARAAçAçO_CONFLITOS_AUTORES_Tepotinibe_Maria Beatriz Monteiro.pdf

DECLARAAçAçO_CONFLITOS_AUTORES_Tepotinibe_Natália Carvalho.pdf

DECLARAAçAçO_CONFLITO_AUTORES_Tepotinibe_Adriano Gomes.pdf

Evidências científicas

17 Oct 2023- Brazil-Acknow of receipt-Renewal-TEPMETKO.pdf

Blasi M et al. First-line immunotherapy for lung cancer with MET exon 14 skipping.pdf

ESMO2023_1381P_Poster_TOGHETER.pdf

Guisier et al. Brief Report First-line Pembrolizumab in mNSCLC MET Exon 14 Sk.pdf

Hatswell et al. CO23 Validating the Results of a MAIC in METex14 Sk NSCLC.pdf

Lau et al. Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitors and MET Targeted Therapies in NSCLC.pdf
Le et al. Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC.pdf
Mazieres et al. Tepotinib Treatment in Patients With MET Exon 14-Skipping Non-Small Cell Lung
Paik et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations.pdf
Singh et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations ASCO.pdf
Veillon et al. Safety of Tepotinib in Patients With MET Exon 14 Skipping NSCLC.pdf
Yang et al. HU Analysis of Tepotinib in Patients With NSCLC Harboring MET Exon 14 Skipping.pdf