



Tepotinibe 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*) em pacientes sem tratamento prévio.

Dossiê de Evidências Clínicas

Demandante:

Merck S/A

Maio de 2024



AUTORES E REVISORES DO DOCUMENTO

- Natália Caldeira de Carvalho

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

- Maria Beatriz Monteiro

Gerente Médico para Câncer de Pulmão – Merck

- Daniela Cardoso

Estagiária de Estratégia de Acesso, Economia da Saúde - Merck

- Adriano Gonçalves e Silva

Médico Oncologista

Esse documento foi elaborado com consultoria técnica da HTAnalyze - André Luis Ferreira de Azeredo da Silva



SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	3
LISTA DE FIGURAS.....	3
1. RESUMO EXECUTIVO.....	4
2. INTRODUÇÃO.....	7
2.1. CÂNCER DE PULMÃO	7
2.1.1. <i>Mutação do tipo skipping METex14: caracterização do problema</i>	7
2.2. DIAGNÓSTICO	8
2.3. EPIDEMIOLOGIA	9
2.4. IMPACTO CLÍNICO	10
2.5. IMPACTO ECONÔMICO	11
2.6. TRATAMENTOS PARA O CPNPC COM MUTAÇÃO DO TIPO <i>SKIPPING</i> NO ÉXON 14 DO GENE MET	
OFERECIDOS ATUALMENTE NA SAÚDE SUPLEMENTAR	12
2.6.1. <i>Tecnologia: tepotinibe</i>	13
2.7. JUSTIFICATIVA	14
3. REVISÃO SISTEMÁTICA.....	16
3.1. OBJETIVO	16
3.2. MÉTODOS	16
3.2.1. <i>Critérios de elegibilidade</i>	16
3.2.2. <i>Busca na literatura</i>	18
3.2.3. <i>Seleção dos estudos</i>	18
3.2.4. <i>Processo de coleta de dados</i>	18
3.2.5. <i>Desfechos e análises realizadas</i>	19
3.2.6. <i>Risco de viés dos estudos individuais e certeza da qualidade da evidência</i>	19
3.3. RESULTADOS.....	20
3.3.1. <i>VISION</i>	29
3.3.2. <i>MAIC de tepotinibe (VISION) vs quimio-imunoterapia (KEYNOTE-189) em primeira</i>	
<i>linha (Vioix et al, 2022⁶⁶)</i>	31
3.3.3. <i>MAIC de tepotinibe (VISION) vs quimio-imunoterapia de dados de vida real</i>	
<i>(TOGETHER) (Christopoulos et al, 2023³⁴)</i>	32
3.3.4. <i>Análise de risco de viés</i>	32
3.4. DISCUSSÃO.....	34
4. DIRETRIZES NACIONAIS E INTERNACIONAIS	36
5. REFERÊNCIAS	37
6. APÊNDICES.....	41



LISTA DE TABELAS

TABELA 1. RECOMENDAÇÕES PARA O MANEJO DO CPNPC COM MUTAÇÃO METex14, DE ACORDO COM AS DIRETRIZES DAS PRINCIPAIS ASSOCIAÇÕES.	13
TABELA 2. ESTRUTURA PICOT PARA FORMULAÇÃO DAS QUESTÕES DE PESQUISA.	17
TABELA 3. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.	23
TABELA 4. SÍNTESE DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS IDENTIFICADOS NA BASE DE EVIDÊNCIAS	25
TABELA 5. RESULTADOS ENCONTRADOS PARA OS DESFECHOS DE EFICÁCIA NO ESTUDO VISION PARA UM TEMPO DE ACOMPANHAMENTO MEDIANO DE 33 MESES.	29
TABELA 6. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS INCLUÍDOS, ATRAVÉS DA ESCALA DE NEWCASTLE-OTTAWA.	33
TABELA 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS MAICs INCLUÍDAS DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DESCRITOS POR JIANG ET AL. ⁶²	33

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. CORRELAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DE MUTAÇÃO NO METex14 E PIORA NA SOBREVIVÊNCIA GLOBAL. FONTE: TONG ET AL, 2016 ¹²	8
FIGURA 2. FLUXOGRAMA PRISMA 2020 PARA A SELEÇÃO DOS ESTUDOS.	22



1. RESUMO EXECUTIVO

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

Indicações: Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com mutações do tipo *skipping* METex14 em pacientes sem tratamento prévio (1L).

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

Comparadores: Como não há hoje uma terapia-alvo para o tratamento de CPNPC avançado com mutações do tipo *skipping* METex14 disponível no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), os pacientes recebem o mesmo tratamento padrão que as pessoas com CPNPC sem esse biomarcador oncogênico específico. 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. Diante disso, esse esquema terapêutico foi considerado como comparador eleito para este dossiê.

Introdução e necessidades não atendidas: O câncer de pulmão é uma doença com alta incidência e mortalidade em todo o mundo, incluindo o Brasil. O CPNPC é o tipo mais comum de câncer de pulmão e pode apresentar mutações genéticas que afetam a eficácia dos tratamentos convencionais. Uma dessas mutações é o *skipping* no éxon 14 do gene MET, que acomete 3% dos casos de doença avançada, sendo considerada uma mutação de baixa frequência. Pacientes com essa mutação apresentam idade avançada (mediana de 73 anos), maior propensão a terem metástases cerebrais e maior uso concomitante de medicamentos resultante de comorbidades. Nesses casos o uso da combinação de quimioterapia e de imunoterapia pode não ser uma opção efetiva ou tolerável.

A inclusão do tepotinibe no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) justifica-se por endereçar uma necessidade médica atualmente não-atendida e por resultar em economia de recursos, conforme está demonstrado no dossiê econômico. O medicamento age inibindo a atividade da proteína MET, com a mutação do tipo *skipping* no éxon 14 do gene MET. A inibição da proteína MET leva à redução do crescimento e proliferação das células tumorais. A terapia-alvo tepotinibe é uma opção de tratamento que tem mostrado resultados promissores em estudos clínicos.



O tepotinibe pode aumentar a sobrevida dos pacientes com CPNPC com mutação do tipo *skipping* no éxon 14 do gene MET, com ação em metástases cerebrais, melhorando a qualidade de vida dos pacientes, além de apresentar menor custo e menor impacto orçamentário para o sistema de saúde suplementar.

Em termos de desfechos de segurança, entre os 152 pacientes avaliados na população para análise de segurança do estudo VISION, 38 (25%) apresentaram eventos adversos grau 3, 3 (2%) apresentaram eventos adversos grau 4, e uma morte foi relatada (0,7%), resultando em um percentual total de 27,7% de eventos adversos graus 3, 4 ou 5. O estudo KEYNOTE-189 relatou eventos adversos graus 3, 4 ou 5 em 291 de 405 pacientes tratados com pembrolizumabe + pemetrexede + platina (71,9%). Esses dados sugerem o adequado perfil de tolerabilidade de tepotinibe para a população do presente estudo.

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

Busca e análise de evidências científicas: Foram realizadas buscas nas principais bases de dados eletrônicas por ensaios clínicos para localizar evidências de eficácia e segurança de tepotinibe e comparadores (esquemas terapêuticos empregados com o mesmo objetivo). A estratégia de busca foi estruturada de acordo com os termos MeSH e analisada em duplicata, sendo que a última busca foi realizada em janeiro de 2024. Ao final, um estudo relevante foi identificado, com seus desfechos relatados em sete publicações.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: 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 *skipping* 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 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.



Diretrizes nacionais e internacionais: A mutação do tipo *skipping* METex14 é comprovada mediante teste molecular de sequenciamento genético. Este teste é realizado nacionalmente de forma gratuita através do projeto *Lung Mapping* que visa agilizar a identificação de subtipos tumorais pulmonares, o que é mandatório para determinar o tratamento mais adequado aos pacientes, incluindo os inibidores de MET para pacientes com mutação do tipo *skipping* METex14. Este teste molecular é fortemente recomendado pelas diretrizes das sociedades SBOC, ASCO, ESMO, IASLC e NCCN nas suas últimas atualizações.

No Brasil, a diretriz da Sociedade Brasileira Oncologia Clínica (SBOC) de 2023 recomenda o uso de tepotinibe em pacientes com mutação *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 tepotinibe em pacientes com mutação *skipping* METex14 sem tratamento prévio. Além disso, a NCCN também recomenda tepotinibe para pacientes com metástases cerebrais e mutação *skipping* METex14.

Considerações finais: 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.



2. INTRODUÇÃO

2.1. CÂNCER DE PULMÃO

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

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}

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.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 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 MET e mutação do tipo *skipping* no éxon 14 (METex14)⁷.

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

2.1.1. **Mutação do tipo *skipping* METex14: caracterização do problema**

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 tumor¹⁰.



As alterações no gene MET, incluindo as alterações de *skipping* no METex14, que promovem o crescimento, invasão e metástase tumoral, estão associadas a doença avançada e baixa sobrevida (Figura 1) ¹⁰⁻¹².

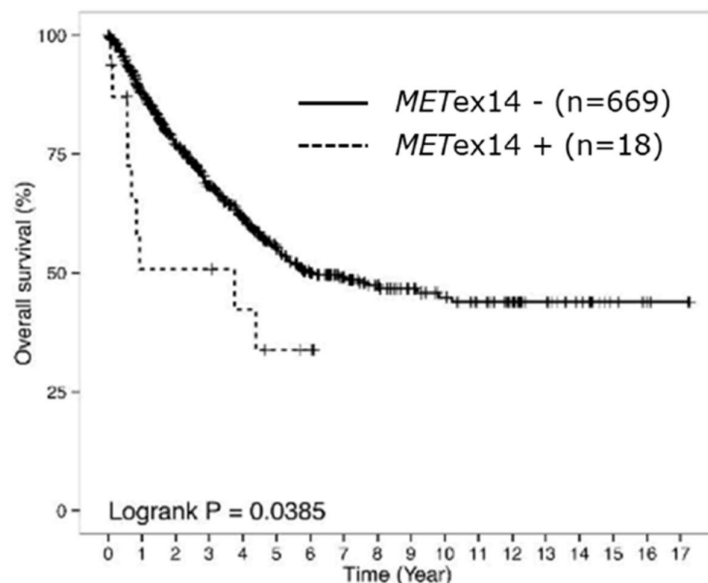


Figura 1. Correlação entre a presença de mutação no METex14 e piora na sobrevida global. Fonte: Tong et al, 2016¹².

Em termos de possibilidades terapêuticas, o tratamento mais indicado para essas mutações MET são os agentes inibidores da tirosina quinase, sendo a mutação *skipping* no éxon 14 o principal alvo conhecido para esses agentes⁹.

Os bloqueadores da tirosina quinase são divididos em tipos I (subtipos Ia e Ib), II e III. O tepotinibe é um bloqueador do tipo Ib altamente potente e seletivo, cujo mecanismo se caracteriza pelo bloqueio da fosforilação de resíduos de tirosina, que inicia todo o processo de ativação de MET. Isso resulta em maior intensidade de inibição MET do que medicamentos com outros mecanismos⁸.

2.2. DIAGNÓSTICO

Referente às neoplasias de pulmão em geral, os principais sintomas que levam o paciente a buscar uma avaliação médica são: tosse persistente e progressiva sem resolução em até três semanas, infecções respiratórias recorrentes, hemoptise, dor torácica ao tossir ou respirar, dispneia persistente, fadiga persistente, perda de apetite e emagrecimento involuntário².



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^{2,3}.

Após a confirmação histopatológica da doença, realiza-se o estadiamento, que descreve aspectos do câncer, como localização, se disseminou 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 fibrobroncoscopia³.

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 demonstraram que os testes genéticos usando sequenciamento de nova geração (*Next Generation Sequencing – NGS*) ajudaram a identificar pelo menos um alvo acionável que poderia ser usado para terapia direcionada¹³. 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.¹⁴

2.3. EPIDEMIOLOGIA

O câncer de pulmão é mais frequentemente diagnosticado na faixa entre 50 e 70 anos de idade e costuma ser agressivo, com prognóstico reservado. 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%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 CPNPC⁴⁻⁶. 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 pacientes²⁰⁻²².

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 suplementar²⁰⁻²².

2.4. IMPACTO CLÍNICO

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

O tratamento convencional padrão para o CPNPC sem mutação direcionadora são os agentes quimioterápicos associados à imunoterapia.

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 EGFR já estão disponíveis na saúde suplementar, no entanto, tratamentos específicos para a mutação do tipo *skipping* METex14 ainda não.

Em geral, pacientes com mutação do tipo *skipping* METex14 são significativamente mais velhos em comparação com os pacientes com mutações EGFR, KRAS ou rearranjo ALK²⁴. 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 casos²⁵. Embora esta mutação seja pouco frequente, ela possui um significativo impacto clínico nos pacientes, associada a doença avançada e baixa sobrevida⁸⁻¹⁰.

2.5. IMPACTO ECONÔMICO

O câncer de pulmão representa um ônus considerável do ponto de vista econômico e financeiro para governos, pacientes, cuidadores, familiares, empregadores, operadoras de planos de saúde e, em última instância, para toda a sociedade. De acordo com um estudo europeu de 2013, os custos anuais com a doença chegavam a 18,8 bilhões de euros, o que significava 15% do custo anual com todos os tipos de câncer²⁶.

Em uma revisão sistemática recente que comparou os custos com o tratamento do câncer de pulmão em escala global, os custos médicos diretos médios por paciente relacionados ao CPCNP foram estimados em € 33.143 (valor referente ao ano 2016). Os custos médicos diretos mais elevados, em média, por paciente, foram observados nos Estados Unidos, chegando a 156.537 PPP (*purchase power parity*, dólares internacionais ajustados por poder de compra, valor referente ao ano 2016). Foi observada uma grande heterogeneidade nas estimativas dos custos relacionados ao câncer de pulmão entre os 13 países avaliados nos estudos incluídos²⁷.

Não há muitos estudos recentes sobre o impacto econômico do câncer de pulmão no Brasil, não tendo sido identificado nenhum estudo específico de custo da doença no país em uma recente revisão sistemática abrangente²⁷. Com base em dados do SUS referentes a 2014, o valor total gasto anualmente no tratamento de aproximadamente 20.498 casos de câncer de pulmão foi de R\$ 27.877.866,74. No mesmo período, cerca de 6.833 desses casos foram tratados pelo sistema suplementar de saúde²⁸.

Referente à saúde suplementar do Brasil, um recente estudo (2023) calculou os custos médios para o tratamento sistêmico de um paciente com CPCNP, considerando as melhores opções recomendadas por diretrizes atuais para os diferentes subtipos de tumor (primeira e segunda linhas) foram os seguintes: R\$ 498.331 para CPNPC escamoso com escore de proporção do tumor <50%; R\$ 703.023 para CPNPC escamoso com escore de proporção do tumor ≥50%; R\$ 747.194 para CPCNP não-escamoso tipo selvagem < 50%; R\$ 725.664 para CPCNP não-escamoso tipo selvagem ≥ 50%; e valores variando entre R\$ 1.320.141 e R\$ 2.330.336 para CPCNP com alvo molecular específico. Esse estudo não calculou os custos especificamente para CPCNP com mutação do tipo *skipping* METex14²⁹.



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

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

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.

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^{14,30}. 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 em pacientes com alterações no METex14³¹⁻³³. Com relação à eficácia da imunoquimioterapia em termos de SLP e de SG na primeira linha para pacientes com CPNPC com mutação *skipping* METex14, o estudo TOGETHER demonstrou resultados pobres para IT + QT nessa população específica, com medianas de 6,9 (IC95%: 5,7– 29,4) e de 22,1 meses (IC95%: 12,6 – limite superior não estimável) para SLP e SG, respectivamente, após ponderação por escore de propensão. Esses valores contrastam com os resultados medianos de 15,9 (IC95%: 11,3 – limite superior não estimável) e de 29,7 (IC95%: 19,1 – limite superior não estimável) para os valores de SLP e SG observados para o tratamento dessa população-alvo com tepotinibe em monoterapia no estudo VISION (pacientes com diagnóstico por biópsia tecidual)³⁴.

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

2.6.1. Tecnologia: tepotinibe

No Brasil, em 2021, o tepotinibe foi aprovado pela ANVISA com base no estudo VISION, que é o principal estudo com dados publicados sobre eficácia, segurança e qualidade de vida. O tepotinibe é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, portando alterações em salto no gene do receptor de tirosina quinase MET, no éxon 14 (alterações do tipo *skipping*) (METex14)³⁸. O estudo clínico de fase II de tepotinibe demonstra um relevante tamanho de efeito, de modo que esse agente vem recebendo, desde 2020, aprovação em agências regulatórias de todo o mundo, como como Japão³⁹, Estados Unidos⁴⁰, União Europeia⁴¹, Austrália⁴², Escócia⁴³, Suíça⁴⁴, Índia⁴⁵, Israel⁴⁶, Coreia do Sul⁴⁷, Hong Kong⁴⁸ e Taiwan⁴⁹.

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 pacientes¹⁴. O tepotinibe é apresentado na forma farmacêutica de comprimidos revestidos de 250 mg, em embalagem com 60 comprimidos. A



dose recomendada de tepotinibe é de 500 mg (2 comprimidos) uma vez ao dia com alimentos³⁸. O tratamento deve continuar até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável³⁸.

2.7. JUSTIFICATIVA

O presente dossiê foi elaborado para embasamento da solicitação de incorporação do medicamento tepotinibe (Tepmetko®) ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS para pacientes com CPNPC com mutação do tipo *skipping* no METex14 previamente não tratados (indicação em primeira linha).

Especificamente a respeito do tratamento dos pacientes com CPNPC com mutação do tipo *skipping* no METex14 no sistema de saúde suplementar no Brasil, as opções terapêuticas atualmente disponíveis estão limitadas a quimioterapia e/ou imunoterapia, com cobertura obrigatória pelo fato de serem terapias de uso ambulatorial. No entanto, como mencionado na Tabela 1, para pacientes com a mutação do tipo *skipping* no METex14, as diretrizes das sociedades médicas recomendam o uso de inibidores seletivos de MET, como tepotinibe, como primeira linha de tratamento³⁵.

Embora o cenário de tratamento para o CPNPC avançado tenha evoluído nos últimos anos, os pacientes diagnosticados com doença avançada têm um prognóstico reservado, com uma taxa de sobrevida de apenas 6,3% em 5 anos⁵⁰. Estima-se que 80% dos casos de câncer de pulmão sejam diagnosticados em estádios avançados (IIIb e IV)¹⁴. A mutação em salto no METex14 promove o crescimento, invasão e metástase tumoral e está associada a doença avançada e baixa sobrevida^{11,12,51}. Além disso, os pacientes com mutação em salto no METex14 tendem a apresentar uma média de idade mais elevada (73 anos) em comparação aos casos de CPNPC sem alterações no MET. Essa faixa etária avançada pode estar associada a uma maior fragilidade e a um maior risco de eventos adversos decorrentes dos tratamentos convencionais, como quimio-imunoterapia⁵².

Além disso, a imunoterapia e a quimioterapia 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 anos⁵³ com essa mesma terapia. Em estudos do mundo real, as taxas de resposta objetiva relatadas com tratamentos não direcionados ao MET geralmente são baixas para pacientes com alterações de *skipping* no METex14, com menos de um terço dos pacientes apresentando resposta. As terapias não direcionadas ao MET também estão associadas a um curto intervalo até o próximo



tratamento, em comparação com inibidores do MET. Pacientes com alterações no METex14 identificados no registro IMMUNOTARGET que receberam imunoterapia tiveram uma sobrevida livre de progressão média de 3,4 meses. Essa predisposição para um prognóstico desfavorável reforça a necessidade de terapias com alvos biológicos específicos e com menor toxicidade⁵⁴.

Tepotinibe (Tepmetko®) representa um tratamento direcionado a um alvo específico para pacientes com mutação do tipo *skipping* no METex14. Estudos clínicos demonstraram que o tepotinibe é eficaz e bem tolerado por pacientes com essa alteração específica. Além disso, a base de evidências para o uso de tepotinibe demonstra que esse tratamento oferece, para uma população mais idosa e com características de pior prognóstico, eficácia em termos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e a duração mediana da resposta, no mínimo equivalente àquela obtida pela combinação de quimio e imunoterapia^{14,52}. Adicionalmente, o tepotinibe apresenta um perfil de segurança favorável e eventos adversos de menor impacto clínico em relação aos tratamentos convencionais. Essas afirmações serão demonstradas ao longo do presente dossiê de evidências^{55,56}.

A inclusão do tepotinibe no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) justifica-se não somente pelos dados clínicos positivos em relação à eficácia e segurança do medicamento para os pacientes com CPNPC e mutação do tipo *skipping* no METex14, mas também por representar uma alternativa com potencial de economia de recursos financeiros em comparação com os tratamentos atualmente disponíveis no Rol da ANS para essa população específica^{20-22,57}.

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



3. REVISÃO SISTEMÁTICA

3.1. OBJETIVO

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

3.2. MÉTODOS

O presente estudo seguiu as diretrizes do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*⁵⁸ e o seu relato está baseado no PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)⁵⁹.

3.2.1. Critérios de elegibilidade

3.2.1.1. Questão PICOT

A questão de pesquisa abaixo foi estruturada no formato do acrônimo “PICOT”, conforme a Tabela 2, na forma de descrição abrangente, onde todos os desfechos considerados, tanto primários quanto secundários, são agrupados numa mesma pergunta de pesquisa.

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

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



Tabela 2. Estrutura PICOT para formulação das questões de pesquisa.

Elemento da questão de pesquisa	Definição usada na presente busca de evidências
Paciente ou problema de saúde	Pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células avançado, com mutação <i>skipping</i> no METex14.
Intervenção	Tepotinibe
Comparador	Sem restrição
Outcomes (desfechos)	Primário: taxa de resposta objetiva. Secundários: sobrevida global, taxa de sobrevida livre de progressão, duração mediana da resposta, qualidade de vida e eventos adversos.
Tipo de estudo	Estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises diretas ou indiretas comparando tepotinibe com outras opções atualmente disponíveis no Rol da ANS (quimioterapia, imunoterapia ou quimio + imunoterapia). Na ausência deles, foram considerados: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas, caso-controle, estudo de braço único (observacionais ou experimentais).

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

3.2.1.2. **CrITÉRIOS de inclusão**

Foram incluídos estudos clínicos que tivessem avaliado o tepotinibe, comparativos ou não, para o tratamento de pacientes com CPNPC avançado com mutação *skipping* no METex14. Além disso, para serem incluídos, os estudos deveriam relatar um ou mais dos seguintes desfechos: taxa de resposta objetiva (TRO), sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), qualidade de vida (QoL) ou eventos adversos (EAs).

3.2.1.3. **CrITÉRIOS de exclusão**

Estudos pré-clínicos, estudos de fase I, ensaios clínicos incluindo pacientes com câncer de pulmão com características ou mutações distintas da indicação do presente dossiê, 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 *cut-off* de um mesmo desfecho, optou-se pela evidência mais recente. Além disso, a publicação principal dos estudos também foi incluída.

3.2.2. Busca na literatura

Foram realizadas buscas nas bases eletrônicas Medline (Pubmed), Embase e Cochrane CENTRAL, sendo que a última busca foi realizada em 20 de janeiro de 2024. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma ou a data de publicação. A estratégia de busca exemplificada abaixo para a base Medline foi elaborada a partir dos descritores MeSH e adaptada para as outras bases:

((Tepotinibe [Supplementary Concept]) OR (tepmetko)) OR (benzonitrile, 3-(1,6-dihydro-1-((3-(5-((1-methyl-4-piperidiny)methoxy)-2-pyrimidinyl)phenyl)methyl)-6-oxo-3-pyridazinyl)-)) OR (3-(1-(3-(5-((1-Methyl-4-piperidiny)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))

3.2.3. Seleção dos estudos

Inicialmente, as duplicatas foram removidas e dois revisores independentes selecionaram, em uma primeira etapa, os artigos de possível interesse pela leitura de título e resumo. Em uma segunda etapa, os estudos foram selecionados a partir da leitura do texto completo das publicações. Discordâncias foram resolvidas por consenso. Todo o processo de seleção dos estudos, incluindo a remoção inicial de duplicatas, foi realizado através do software online Rayyan QCRI⁶⁰. Foi utilizado o programa EndNote 20 (Clarivate, Boston, EUA) para organização e arquivamento das referências. Todas as publicações que incluíssem desfechos diferentes de um mesmo estudo foram incluídas.

3.2.4. Processo de coleta de dados

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



3.2.4.1. Informações extraídas

- Características do estudo: autores, ano de publicação, título do estudo, delineamento do estudo e tipo de publicação.
- Características da população: tipo de mutação, linha de tratamento, tamanho da amostra, média de idade e tempo médio de acompanhamento.
- Desfechos analisados pelos estudos.
- Principais achados: resultados quantitativos e qualitativos, medidas de efeito e valor de p quando disponíveis.

3.2.5. *Desfechos e análises realizadas*

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

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

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado de acordo com a escala *NewCastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Cohort Studies*⁶¹, 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 comparativos⁶¹.

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 al⁶². 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) (Apêndice).

3.3. RESULTADOS

As buscas nas bases de dados eletrônicas identificaram 500 registros relevantes. Após a remoção de duplicatas, 407 artigos foram analisados de acordo com título e resumo. Foram selecionadas 40 publicações para a leitura completa. Dessas, 33 publicações foram excluídas por não preencherem os critérios de inclusão. Ao final, foram incluídas 7 publicações, sendo cinco artigos completos descrevendo estudos primários^{14,52,63-65} e dois resumos com comparações indiretas (MAIC – *Matching-Adjusted Indirect Comparison*)^{34,66}. O fluxograma de seleção de estudos está apresentado na Figura 2, e as características dos estudos incluídos estão sumarizadas na Tabela 3. A última busca foi realizada em janeiro de 2024.

A busca de evidências realizada confirmou o estudo VISION (NCT02864992, ensaio clínico de fase II, braço único, aberto, multicêntrico) como a principal referência sobre a eficácia de tepotinibe para CPNPC associado à mutação *skipping* METex14¹⁴. Considerando que todas as publicações do tepotinibe são resultados de análises do VISION, segue breve descrição sobre desenho de estudo:

- O estudo VISION está sendo conduzido em mais de 130 locais em 11 países. Pacientes com mutações do tipo *skipping* do éxon 14 do MET foram incluídos na coorte A (N=152) e aqueles com doença amplificada por MET (mas sem mutações de salto do éxon 14 do MET) na coorte B. A coorte C (N=161) corresponde a uma nova coorte de pacientes com mutações do tipo *skipping* do éxon 14 do MET para análise confirmatória dos resultados na coorte A. O estudo visa avaliar a atividade antitumoral e o perfil de efeitos colaterais de 500 mg de tepotinibe administrados por via oral uma vez ao dia até a progressão da doença, retirada do consentimento ou eventos adversos que levem à descontinuação. O desfecho primário é a taxa de resposta objetiva confirmada (definida como uma resposta completa ou parcial), de acordo com RECIST, versão 1.1. Os desfechos secundários são: resposta objetiva avaliada pelo investigador, a duração da resposta, a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global. Para avaliar os resultados relatados pelos pacientes, é utilizado o Questionário de Qualidade de Vida do Câncer de Pulmão Módulos 13 e 30 da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer



(EORTC) (EORTC QLQ-LC13 e EORTC QLQ-C30) e o Questionário de 5 dimensões e 5 níveis do grupo Europeu de Qualidade de Vida (EQ-5D-5L).

Os resultados da publicação principal do estudo VISION e de todas as demais publicações identificadas estão apresentados de forma pormenorizada na Tabela 4. Os artigos incluídos relatam diferentes análises, desfechos e subgrupos em relação à publicação principal do estudo VISION.



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

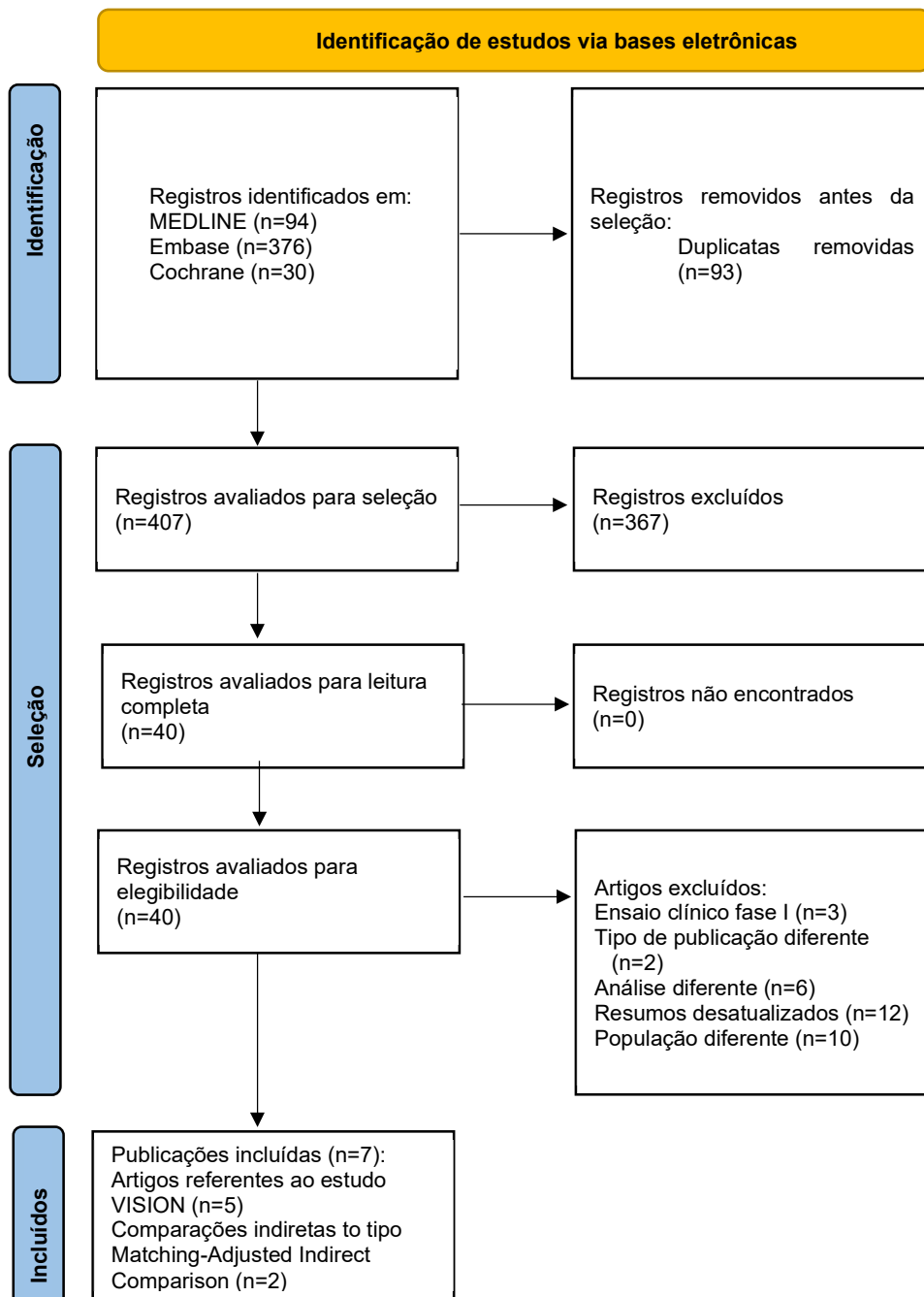




Tabela 3. Características dos estudos incluídos.

Autor, ano	Título	Tipo de estudo	População	Intervenção	Comparador	Tempo médio de acompanhamento
Mazieres et al, 2023⁶³	<i>Tepotinib Treatment in Patients With MET Exon 14–Skipping Non–Small Cell Lung Cancer</i>	Ensaio clínico não randomizado, aberto, multicêntrico, de fase II / VISION acompanhamento de longo prazo	Pacientes ≥ 18 anos; N=313 Média de idade 1L: 74 anos CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias) Mutação <i>skipping</i> METex14 1L (N=164), 2L ou 3L. Coortes A e C	Tepotinibe 500 mg 1x ao dia Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável	Sem braço comparador	Data de corte: 20/11/22 Coorte A: 35 meses de seguimento. Coorte C: 18 meses de seguimento
Yang et al 2023⁶⁵	<i>Health Utility Analysis of Tepotinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping</i>	Ensaio clínico não randomizado, aberto, multicêntrico, de fase II / VISION	Pacientes ≥ 18 anos; N= 273 Média de idade: 72 anos Coortes A e C	Tepotinibe 500 mg 1x ao dia Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável	Sem braço comparador	Data de corte: 01/02/21 Média de duração do tratamento: 6,3 meses
Christopoulos et al, 2023³⁴	<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
Le et al, 2022⁵²	<i>Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC: Outcomes in Patient Subgroups from the VISION Study with Relevance for Clinical Practice</i>	Ensaio clínico não randomizado, aberto, multicêntrico, de fase II / VISION	Pacientes ≥ 18 anos; N=152 Média de idade: 73,1 anos CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias) Mutação <i>skipping</i> METex14 1L (N=69), 2L ou 3L Coorte A (análise primária)	Tepotinibe 500 mg 1x ao dia Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável	Sem braço comparador	Data de corte: 01/07/20 Coorte A: 16,4 meses de seguimento
Veillon et al, 2022⁶⁴	<i>Safety of Tepotinib in Patients With MET Exon 14 Skipping NSCLC and Recommendations for Management</i>	Ensaio clínico não randomizado, aberto, multicêntrico, de fase II / VISION	Pacientes ≥ 18 anos; N=255 Média de idade: 72 anos CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias) Mutação <i>skipping</i> 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			
Vioix et al 2022 ⁶⁶	<i>Tepotinib compared with chemoimmunotherapy in first-line non-small cell lung cancer (NSCLC): matching adjusted indirect comparison (MAIC) of VISION in MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC and KEYNOTE-189 in wild-type NSCLC</i>	<i>Matching-Adjusted Indirect Comparison (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
Paik et al, 2020 ¹⁴	<i>Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations</i>	Ensaio clínico não randomizado, aberto, multicêntrico, de fase II / VISION – Estudo Pivotal	Pacientes ≥ 18 anos Média de idade: 74 anos CPNPC avançado (sem mutação EGFR/ALK, todas as histologias) Mutação <i>skipping</i> METex14 População análise eficácia N=99 População análise segurança N=152	Tepotinibe 500 mg 1x ao dia Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável	Sem braço comparador	Data de corte: 01/01/20 Eficácia: 17,4 meses de seguimento Segurança: 11,8 meses de seguimento

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



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

Autor e ano de publicação	N pacientes	Desfechos analisados	Achados
Mazieres et al, 2023⁶³ *	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 2023⁶⁵ *	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)



		SLP	Curvas de KM sobrepostas, sugerindo não haver diferenças.
		SG	Curvas de KM sobrepostas, sugerindo não haver diferenças.
Christopoulos et al, 2023 ³⁴ Ψ	137	SLP	Tepotinibe: 15,9 meses (11,3-N.E.) Químio + Imuno: 6,9 meses (5,7-29,4) HR 0,52 (95% IC; 0,29;0,93; p=0,03)
		SG	Tepotinibe: 29,7 meses (19,1-N.E.) Químio + Imuno: 22,1 meses (12,6-N.E.) HR 0,77 (p=0,38)
Le et al, 2022 ⁵² *	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 ⁶⁶ #	NR	mSLP	Favorece tepotinibe 14,6 meses (IC 95% 10,1) HR 0,67 (95% IC; 0,43;1,07; p=0,091)
		mSG	Químio + Imuno: 22,3 meses Tepotinibe: 23,6 meses



Veillon et al, 2022 ⁶⁴ *	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%



			Levou a descontinuação permanente em: 20,4%
		EAs fatais relacionados ao tratamento	1,2 % (3 pacientes)
Paik et al, 2020 ¹⁴ *	99 (coorte de eficácia)	TRO por revisão independente	1L: 44,2%
		TRO avaliada pelo investigador	1L: 53,5%
		Duração da resposta, mediana (95% IC)	BC: 11,1 meses (7,2-N.E.)
		SG, mediana (95% IC)	17,1 meses (12,0-26,8)
		SLP, mediana (95% IC)	BC: 8,5 meses (6,7-11)
		Qualidade de vida	Taxa completa em mais de 88% da população
	152 (coorte de segurança)	EAs	Qualquer grau: 98% Relacionado à medicação: 89% Grave relacionado à medicação: 15% Fatal relacionado à medicação: 1 paciente

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



3.3.1. VISION

No estudo VISION, os critérios de elegibilidade para inclusão são pacientes com idade ≥ 18 anos, portadores de CPNPC avançado confirmado por citologia (biópsia líquida) ou histologia (biópsia tecidual), com *skipping* do METex14. Os pacientes elegíveis possuíam doença mensurável de acordo com RECIST v1.1, status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* - ECOG de 0 ou 1 e nenhuma mutação EGFR ou rearranjos ALK. Foram considerados elegíveis para o estudo pacientes sem tratamentos prévios e pacientes que receberam uma ou mais linhas de terapia prévia. Aqueles que utilizaram tepotinibe como primeira linha tiveram resultados analisados separadamente. O uso prévio de imunoterapia foi considerado aceitável. Não foram incluídos pacientes previamente tratados com inibidores de MET.

Quanto aos pacientes com metástases cerebrais (MC), somente aqueles sem sintomas decorrentes dessas metástases foram incluídos. Além de os pacientes com MC sintomáticas, foram excluídos aqueles neurologicamente instáveis, que receberam radiocirurgia estereotáxica / bisturi gama em um período de 2 semanas, que tivessem recebido outra terapia anterior para MC em um período de 4 semanas, que tivessem aumentado a dosagem de corticosteroides nas últimas 2 semanas e que tivessem doença leptomenígea.

3.3.1.1. Resultados encontrados para os desfechos de eficácia e segurança

Na Tabela 5 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 incorporação⁶³.

Tabela 5. Resultados encontrados para os desfechos de eficácia no estudo VISION para um tempo de acompanhamento mediano de 33 meses.

População incluída	Taxa de resposta objetiva, % (IC 95%)	Sobrevida global, mediana em meses (IC 95%)	Sobrevida livre de progressão, mediana em meses (IC 95%)	Duração da resposta, mediana em meses (IC 95%)
População total	51,5 (45,8–57,1)	19,6 (16,2–22,9)	11,2 (9,5–13,8)	18,0 (12,4–46,4)
1L (Sem tratamento prévio)	57,3 (49,4–65,0)	21,3 (14,2–25,9)	12,6 (9,7–17,7)	46,4 (13,8–NE)

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

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.⁶⁴ Outros eventos adversos relatados foram hipoalbuminemia, efusão pleural, eventos gastrointestinais e aumento nas taxas de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase.⁶⁴ Ocorreram três casos de EAs fatais relacionados ao tratamento pelos seguintes motivos: falha hepática aguda, falha respiratória aguda e agravamento de dispneia.⁵² No geral, 86,3% dos pacientes experimentaram algum tipo de evento adverso, sendo 24,3% mais importantes (graus 3 e 4).⁵² 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.⁶³ 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%.⁶⁴

Ao analisar por subgrupos, pacientes com metástase cerebral (n = 57) tiveram TRO = 56,1%, enquanto os pacientes sem metástase cerebral (n = 256) tiveram uma TRO = 50,1%.⁶³ Os pacientes com metástase cerebral apresentaram SLP de 9,5 meses, em pacientes com menos de 75 anos foi de 10,3 meses e com 75 anos ou mais de 8,6 meses. Além disso, na coorte primária, os pacientes sem tratamento prévio, que receberam tepotinibe como primeira linha de tratamento, apresentaram 8,5 meses de SLP⁵² enquanto na coorte confirmatória a SLP foi de 15,9 meses⁵⁵. Os 43 pacientes que foram diagnosticados com metástase cerebral apresentaram uma SLP da doença intracraniana de 20,9 meses e uma taxa de controle da doença intracraniana de 88,4%.⁵⁵

No estudo VISION (PAIK), entre os 152 pacientes avaliados na população para análise de segurança, 38 (25%) apresentaram eventos adversos grau 3, 3 (2%) apresentaram eventos adversos grau 4, e uma morte foi relatada (0,7%), resultando em um percentual total de 27,7% de eventos adversos graus 3, 4 ou 5. O estudo KEYNOTE-189 relatou eventos adversos 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 eventos adversos graves e potencialmente fatais, como neutropenia grave (em 16% dos casos) ou trombocitopenia grave (em 8,4% dos casos). Com tepotinibe, neutropenia e trombocitopenia são considerados eventos raros, sendo o edema periférico grave o com maior probabilidade da ocorrência, em 7%.



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

Dois instrumentos foram utilizados para avaliação do impacto de tepotinibe na qualidade de vida: a versão com 30 itens do questionário de qualidade de vida da Organização Europeia para Qualidade de Vida em Pesquisa e Tratamento de Câncer (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – EORTC QLQ-C30*) e o questionário de 5 dimensões e 5 níveis do grupo Europeu de Qualidade de Vida (*EQ-5D-5L*)⁶⁵. 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)⁶⁵. Estimativas feitas em outros países, como Canadá, Reino Unido e Taiwan mostraram tendências comparáveis.⁶⁵

3.3.2. MAIC de tepotinibe (VISION) vs quimio-imunoterapia (KEYNOTE-189) em primeira linha (Vioix et al, 2022⁶⁶)

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

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



3.3.3. MAIC de tepotinibe (VISION) vs quimio-imunoterapia de dados de vida real (TOGETHER) (Christopoulos et al, 2023³⁴)

O estudo TOGETHER foi desenvolvido pela combinação de bases de dados de mundo real de pacientes com CPCNP positivos para a mutação *skipping* METex14 com o objetivo de aferir desfechos do mundo real antes da aprovação dos inibidores do MET. Esses resultados são comparados aos resultados obtidos no estudo VISION, no qual uma população semelhante foi tratada com tepotinibe. Sete conjuntos de dados foram utilizados para analisar a sobrevida livre de progressão no mundo real (SLPmr) e a sobrevida global no mundo real (SGmr). A comparação indireta com o estudo VISION foi realizada por meio de pareamento por escore de propensão de pacientes que receberam imunoterapia (IT) em primeira linha ou com quimioterapia (IT+QT) para ajuste às características dos pacientes com biópsias de tecido positivas que receberam tepotinibe em primeira linha no estudo VISION. Os resultados mostraram que os pacientes tratados com tepotinibe em primeira linha tiveram uma sobrevida livre de progressão e uma sobrevida global mais longas em comparação com aqueles que receberam imunoterapia mais quimioterapia ou imunoterapia sozinha. Tepotinibe apresentou SLPmr mediana de 15,9 meses, comparado a 6,9 meses de quimioterapia + imunoterapia (HR=0,52; P=0,03). Com relação a SGmr mediana, quimioterapia + imunoterapia apresentaram 22,1 meses e o tepotinibe apresentou 29,7 meses (HR=0,77; p=0,38).

Em resumo, a análise retrospectiva do TOGETHER mostrou resultados pobres para pacientes com CPCNP com mutação *skipping* METex14 sob tratamentos padrão em comparação aos resultados observados com a terapia para alvo molecular específico com tepotinibe.

3.3.4. Análise de risco de viés

A avaliação do risco de viés foi direcionada ao estudo principal - VISION (Tabela 6), 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 (Tabela 7). 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.

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	Escore total
VISION	Paik et al, 2020	★	NA	★	★	NA	★	★	★	6
	Le et al, 2022									
	Veillon et al, 2022									
	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.⁶²

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						



3.4. DISCUSSÃO

As alterações do oncogene MET foram recentemente identificadas e caracterizadas como fatores etiológicos primordiais na origem do CPNPC^{67,68}. O receptor tirosina quinase MET é um receptor de superfície celular capaz de mediar efeitos pleiotrópicos, incluindo migração celular, sobrevivência e proliferação⁶⁹⁻⁷¹. Acredita-se que as mutações MET do tipo *skipping* no éxon 14 resultem em uma alteração no transcrito de RNA mensageiro, resultando em uma proteína mais estável, com hiperatividade da sinalização celular mediada por MET, contribuindo para a proliferação celular, sobrevivência, invasão, e metastatização¹⁰.

Em comparação com o CPNPC de tipo “selvagem” (não caracterizados quanto a biomarcadores), os pacientes com alterações primárias tipo *skipping* METex14 são frequentemente indivíduos mais velhos com histologia de adenocarcinoma⁷².

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.

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.⁶³ 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 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)).

A falta de comparação direta com outras terapias, pelo desenho de braço único do estudo VISION, fez com que outros estudos fossem necessários para compreender as diferenças de tepotinibe com o tratamento padrão para CPNPC com mutação do tipo *skipping* no METex14, na perspectiva da Saúde Suplementar. Para compor o presente processo, foi analisado o resultado de uma MAIC: Vioix e colaboradores⁷⁹, que comparou o tepotinibe com quimioterapia + imunoterapia, demonstrando uma superioridade do tepotinibe.



Esse tipo de comparação indireta foi também considerado durante processos de incorporação por outras agências de ATS, como o NICE, que, mesmo pontuando as limitações inerentes da metodologia desses estudos, reforçou que foram apropriados para a tomada de decisão favorável. A instituição, ainda, destacou a necessidade de mais opções de terapias para os pacientes com CPNPC com a mutação no METex14 e, também, pontuou benefícios clínicos e econômicos relevantes deste medicamento⁸⁰.

Estudos recentes mostraram que pacientes com alterações *skipping* METex14 tendem a ter uma resposta pobre à imunoterapia, particularmente para taxas de resposta e SLP^{81,82}. Essas respostas limitadas também são vistas na utilização de combinações de quimioterapia à base de platina nessa mesma população.⁸³ Nesse cenário, o comparador de eleição para a discussão com o tepotinibe, uma terapia-alvo, seria a combinação de quimioterapia e imunoterapia, cujos resultados são conhecidos pela superioridade frente à quimioterapia isolada.⁸⁴

Ainda, salientamos que não existem opções de terapias-alvo específicas para o CPNPC com mutação *skipping* no éxon 14 do gene MET na Saúde Suplementar do Brasil, fazendo com que os pacientes sejam submetidos aos regimes de terapia tradicionais não direcionadas, conforme descrito acima. Portanto, a incorporação de um inibidor específico de MET administrado por via oral, como o tepotinibe, proporcionará aos pacientes com a alteração METex14 da Saúde Suplementar o acesso a uma terapia com impacto clínico positivo em termos de resposta objetiva, sobrevida e qualidade de vida em comparação às alternativas atualmente disponíveis.



4. DIRETRIZES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

No Brasil, para o CPNPC avançado com mutação do tipo *skipping* no éxon 14 do gene MET, a diretriz da Sociedade Brasileira Oncologia Clínica (SBOC) recomenda o uso de tepotinibe ou de agente da mesma categoria³⁵.

As diretrizes clínicas atuais da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomendam fortemente a realização de testes moleculares antes do início de um tratamento para doença avançada⁸⁵⁻⁸⁸. Se um marcador oncogênico preditivo, como EGFR, ALK, ROS1, RET ou alterações tipo *skipping* METex14, for identificado em um paciente com CPNPC, o início do tratamento direcionado com o respectivo agente aprovado deve ser aplicado sempre que possível⁸⁵⁻⁸⁸.

A orientação do Grupo de Trabalho de Medicina de Precisão da ESMO sobre recomendações para o sequenciamento de próxima geração (SPG) observou as alterações *skipping* METex14 como um alvo molecular de interesse e recomenda o teste dessas alterações como um grau de evidência IB. As diretrizes NCCN 2024 recomendam claramente o teste para METex14 após a aprovação recente de inibidores de MET como tepotinibe.



5. REFERÊNCIAS

1. Burgers JA, Arance A, Ashcroft L, Hodgetts J, Lomax L, Thatcher N. Identical chemotherapy schedules given on and off trial protocol in small cell lung cancer: response and survival results. *Br J Cancer* 2002; **87**(5): 562-6.
2. NHS. Lung cancer. <https://www.nhs.uk/conditions/lung-cancer/> (accessed July 28th 2022).
3. INCA. Câncer de pulmão. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao> (accessed July 28th 2022).
4. Ganti AK, Klein AB, Cotala I, Seal B, Chou E. Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer in the US. *JAMA Oncol* 2021; **7**(12): 1824-32.
5. Baldotto CS, Julian GS, Mascarenhas E, et al. Padrões de tratamento, uso de recursos e custo do câncer de pulmão de não pequenas células avançado em instituições brasileiras privadas. *J Bras Econ Saúde* 2018; **10**(2): 86-106.
6. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med* 2011; **32**(4): 669-92.
7. Koch JP, Abersold DM, Zimmer Y, Medova M. MET targeting: time for a rematch. *Oncogene* 2020; **39**(14): 2845-62.
8. Owusu BY, Galemme R, Janetka J, Klampfer L. Hepatocyte Growth Factor, a Key Tumor-Promoting Factor in the Tumor Microenvironment. *Cancers (Basel)* 2017; **9**(4).
9. Smyth EC, Sclafani F, Cunningham D. Emerging molecular targets in oncology: clinical potential of MET/hepatocyte growth-factor inhibitors. *Onco Targets Ther* 2014; **7**: 1001-14.
10. Drilon A, Cappuzzo F, Ou SI, Camidge DR. Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? *J Thorac Oncol* 2017; **12**(1): 15-26.
11. Wang F, Liu Y, Shum E, et al. Abstract 4907: A novel functional analysis of MET exon 14 skipping mutation in regulation of tumor cell invasion and metastasis. *Tumor Biology*; 2020. p. 4907-.
12. Tong JH, Yeung SF, Chan AW, et al. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. *Clin Cancer Res* 2016; **22**(12): 3048-56.
13. Cainap C, Balacescu O, Cainap SS, Pop LA. Next Generation Sequencing Technology in Lung Cancer Diagnosis. *Biology (Basel)* 2021; **10**(9).
14. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med* 2020; **383**(10): 931-43.
15. WHO. Cancer. 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (accessed July 28th 2022).
16. Brasil MdSd. Sistema de Informação sobre Mortalidade. 2021. <https://dados.gov.br/dataset/sistema-de-informacao-sobre-mortalidade>.
17. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) - Estimativa 2023 - Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2022.
18. Araujo LH, Baldotto C, Castro G, Jr., et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol* 2018; **44**(1): 55-64.
19. Araujo LH, Baldotto CS, Zukin M, et al. Survival and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer treated in private health care. *Rev Bras Epidemiol* 2014; **17**(4): 1001-14.
20. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov* 2015; **5**(8): 850-9.
21. Puijs MA, Geurts-Giele WRR, von der TJH, et al. Highly accurate DNA-based detection and treatment results of MET exon 14 skipping mutations in lung cancer. *Lung Cancer* 2020; **140**: 46-54.
22. Mascarenhas E, Gelatti AC, Araujo LH, et al. Comprehensive genomic profiling of Brazilian non-small cell lung cancer patients (GBOT 0118/LACOG0418). *Thorac Cancer* 2021; **12**(5): 580-7.
23. ANS, Caderno de Informações da Saúde Suplementar - Setembro de 2022. Disponível em https://dadosabertos.ans.gov.br/FTP/PDA/Caderno_SS/2022/. 2022.
24. Vuong HG, Ho ATN, Altibi AMA, Nakazawa T, Katoh R, Kondo T. Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer - A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2018; **123**: 76-82.
25. Offin M, Luo J, Guo R, et al. CNS Metastases in Patients With MET Exon 14-Altered Lung Cancers and Outcomes With Crizotinib. *JCO Precis Oncol* 2020; **4**.
26. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 2013; **14**(12): 1165-74.



27. Yousefi M, Jalilian H, Heydari S, Seyednejad F, Mir N. Cost of Lung Cancer: A Systematic Review. *Value in Health Regional Issues* 2023; **33**: 17-26.
28. Nunes Ferreira C, Blunk V, Felipe Salgado Santana C, Squiassi H. Impacto socioeconômico do câncer de pulmão não-pequenas células no Brasil. *JBES: Brazilian Journal of Health Economics/Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* 2016; **8**(2).
29. Kelner M, Carvalho Da Silva B, Montella T, et al. Discrepancies Between the Cost of Advanced Lung Cancer Treatment and How Much Is Reimbursed by the Brazilian Public Healthcare System. *Value in Health Regional Issues* 2023; **33**: 1-6.
30. Drilon A, Clark JW, Weiss J, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med* 2020; **26**(1): 47-51.
31. Kato Y, Yamamoto G, Watanabe Y, et al. Long-term efficacy of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer patients harboring MET exon 14 skipping mutations. *Int J Clin Oncol* 2021; **26**(6): 1065-72.
32. Kron A, Scheffler M, Heydt C, et al. Genetic Heterogeneity of MET-Aberrant NSCLC and Its Impact on the Outcome of Immunotherapy. *J Thorac Oncol* 2021; **16**(4): 572-82.
33. Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Annals of Oncology* 2018; **29**(10): 2085-91.
34. Christopoulos P, Ekman S, Guisier F, et al. 1381P TOGETHER: Pooled real-world datasets of METex14 skipping NSCLC and adjusted comparison of upfront (chemo-)immunotherapy with tepotinib from VISION. *Ann Oncol* 2023; **34**: S792-S3.
35. SBOC. Pulmão não-pequenas células: doença avançada: SBOC; 2023.
36. Dong Y, Xu J, Sun B, Wang J, Wang Z. MET-Targeted Therapies and Clinical Outcomes: A Systematic Literature Review. *Mol Diagn Ther* 2022; **26**(2): 203-27.
37. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; **29**(Suppl 4): iv192-iv237.
38. MERCK. TEPMETKO® cloridrato de tepotinibe monodratado: Bula para o profissional de saúde. In: S.A. M, editor. Brasil; 2023.
39. Broderick JM. Tepotinib Approved in Japan for MET-Positive NSCLC. Onclive.com. Mar 25, 2020. <https://www.onclive.com/view/tepotinib-approved-in-japan-for-emmetempositive-nsclc>. 2020.
40. FDA. FDA grants accelerated approval to tepotinib for metastatic non-small cell lung cancer. February 3, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-tepotinib-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>. 2021.
41. European Medicines Agency. Tepmetko. Date of issue of marketing authorisation valid throughout the European Union 16/02/2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tepmetko>. 2022.
42. PBS. Department of Health and Aged Care, Australian Government, Tepotinib: Tablet 225 mg (as hydrochloride monohydrate); Tepmetko®. 2022. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/tepotinib-tablet-225-mg-as-hydrochloride-monohydrate>.
43. NHS. NHS Scotland, Scottish Medicines Consortium, Tepotinib (Tepmetko®) is accepted for use within NHS Scotland. 2023. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tepotinib-tepmetko-resub-smc2535/>.
44. Swissmedic. Swiss Agency for Therapeutic Products – Tepmetko® (active substance: tepotinib) – Public Summary SwissPAR dated 14.10.2021, 2021.
45. Indian Pharma Post. EC approves Tepmetko to treat non-small cell lung cancer.; 2022.
46. Pharmaline (Israel). Prescribing Information TEPMETKO. Authorisation number 169-25-36977-99. 2022.
47. Ministry of Drug and Public Safety (South Korea) – 2020 Drug Approval Report. 2021.
48. Hong Kong e-Legislation – Cap. 138A Pharmacy and Poisons Regulations (See Tepotinib in the drug list). 2024. <https://www.elegislation.gov.hk/hk/cap138A>.
49. Taiwan Food and Drug Administration – Assessment Report – TEPMETKO Film-coated Tablets 225mg – Active Ingredient: Tepotinib – License Number : MOHW-PI 028152, 2019.
50. SEER. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer.; 2023.
51. Drilon A, Cappuzzo F, Ou S-HI, Camidge DR. Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? *Journal of Thoracic Oncology* 2017; **12**(1): 15-26.



52. Le X, Sakai H, Felip E, et al. Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC: Outcomes in Patient Subgroups from the VISION Study with Relevance for Clinical Practice. *Clin Cancer Res* 2022; **28**(6): 1117-26.
53. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol* 2023; **41**(11): 1992-8.
54. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Annals of Oncology* 2019; **30**(8): 1321-8.
55. Thomas M, Garassino MC, Felip E, et al. Tepotinib in patients with MET exon 14 skipping NSCLC: Primary analysis of the confirmatory VISION Cohort C. 2022 World Conference on Lung Cancer. Vienna; 2022.
56. Felip E, Garassino MC, Sakai H, et al. P45.03 Tepotinib in Patients with MET exon 14 (METex14) Skipping NSCLC as Identified by Liquid (LBx) or Tissue (TBx) biopsy. *Journal of Thoracic Oncology* 2021; **16**(10, Supplement): S1085.
57. Stargardt M, McBride A, Tosh J, et al. Budget impact of tepotinib in the treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer harboring METex14 skipping alterations in the United States. *J Med Econ* 2021; **24**(1): 816-27.
58. Higgins JC, J.; Cumpston, M.; Li, T.; Page, M. J.; Welch, V. A. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2; 2021.
59. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021; **74**(9): 790-9.
60. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016; **5**(1): 210.
61. Wells G SB, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013. https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
62. Jiang T, Youn B, Paradis AD, Beckerman R, Barnieh L, Johnson NB. A Critical Appraisal of Matching-Adjusted Indirect Comparisons in Spinal Muscular Atrophy. *Adv Ther* 2023; **40**(7): 2985-3005.
63. Mazieres J, Paik PK, Garassino MC, et al. Tepotinib Treatment in Patients With MET Exon 14-Skipping Non-Small Cell Lung Cancer: Long-term Follow-up of the VISION Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2023; **9**(9): 1260-6.
64. Veillon R, Sakai H, Le X, et al. Safety of Tepotinib in Patients With MET Exon 14 Skipping NSCLC and Recommendations for Management. *Clin Lung Cancer* 2022; **23**(4): 320-32.
65. Yang M, Vioix H, Hook ES, et al. Health Utility Analysis of Tepotinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping. *Value in health* 2023; **26**(8): 1155-63.
66. Vioix H, Hatswell A, McLean T, et al. Tepotinib Compared With Chemoimmunotherapy in First-Line Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of VISION in MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC and KEYNOTE-189 in Wild-type NSCLC. *Value in Health* 2022; **25**(12): S36.
67. Lung J, Hung M-S, Lin Y-C, et al. MET exon 14 skipping mutations and gene amplification in a Taiwanese lung cancer population. *PLOS ONE* 2019; **14**(8): e0220670.
68. Comoglio PM, Trusolino L, Boccaccio C. Known and novel roles of the MET oncogene in cancer: a coherent approach to targeted therapy. *Nat Rev Cancer* 2018; **18**(6): 341-58.
69. Bladt F, Riethmacher D, Isenmann S, Aguzzi A, Birchmeier C. Essential role for the c-met receptor in the migration of myogenic precursor cells into the limb bud. *Nature* 1995; **376**(6543): 768-71.
70. Chmielowiec J, Borowiak M, Morkel M, et al. c-Met is essential for wound healing in the skin. *J Cell Biol* 2007; **177**(1): 151-62.
71. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2004; **5**(10): 836-47.
72. Merck. Data On File. SLR of METex14 mutation skipping in NSCLC. 2020.
73. Lin HW, Li CI, Lin FJ, et al. Valuation of the EQ-5D-5L in Taiwan. *PLoS One* 2018; **13**(12): e0209344.
74. Pickard AS, Law EH, Jiang R, et al. United States Valuation of EQ-5D-5L Health States Using an International Protocol. *Value Health* 2019; **22**(8): 931-41.
75. Xie F, Pullenayegum E, Gaebel K, et al. A Time Trade-off-derived Value Set of the EQ-5D-5L for Canada. *Med Care* 2016; **54**(1): 98-105.



76. McTaggart-Cowan H, King MT, Norman R, et al. The EORTC QLU-C10D: The Canadian Valuation Study and Algorithm to Derive Cancer-Specific Utilities From the EORTC QLQ-C30. *MDM Policy Pract* 2019; **4**(1): 2381468319842532.
77. Norman R, Mercieca-Bebber R, Rowen D, et al. U.K. utility weights for the EORTC QLU-C10D. *Health Econ* 2019; **28**(12): 1385-401.
78. Revicki DA, King MT, Viney R, et al. United States Utility Algorithm for the EORTC QLU-C10D, a Multiattribute Utility Instrument Based on a Cancer-Specific Quality-of-Life Instrument. *Med Decis Making* 2021; **41**(4): 485-501.
79. Hatswell A, Batteson R, Hook E, et al. Validating the Results of a Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) in MET Exon 14 (METex14) Skipping Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Value in Health* 2022; **25**(12): S21-S2.
80. NICE. Tepotinib for treating advanced non-small-cell lung cancer with MET gene alterations. 2022. www.nice.org.uk/guidance/ta789.
81. Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol* 2018; **29**(10): 2085-91.
82. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol* 2019; **30**(8): 1321-8.
83. Hur JY, Ku BM, Shim JH, et al. Characteristics and Clinical Outcomes of Non-small Cell Lung Cancer Patients in Korea With MET Exon 14 Skipping. *In Vivo* 2020; **34**(3): 1399-406.
84. Blasi M, Kuon J, Luders H, et al. First-line immunotherapy for lung cancer with MET exon 14 skipping and the relevance of TP53 mutations. *Eur J Cancer* 2024; **199**: 113556.
85. NCCN. NCCN Guidelines Non Small Cell Lung Cancer. Version 3. February 2020 2020. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450> (accessed November 2021).
86. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; **29**(Suppl 4): iv192-iv237.
87. Hanna TP, King WD, Thibodeau S, et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2020; **371**: m4087.
88. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; **36**(9): 911-9.



6. APÊNDICES

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

Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza da evidência gerada
N estudos	Desenho dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Heterogeneidade	Imprecisão	Outras considerações		

Taxa de resposta objetiva

1	Estudo não randomizado	baixo	baixa	baixa	baixa ^a	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 ^a	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 ^a	nenhuma	<p>Coorte A+C 1L: 17,1 meses (12,0-26,8) (Mazieres et al, 2023)</p> <p>Coorte A metástase cerebral (n=23): 17,6 meses (15,0-21,0) (Le et al, 2022)</p> <p>Todas as publicações do estudo VISION</p> <ul style="list-style-type: none">• 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 ^a	nenhuma	<p>Coorte A+C 1L: 8,5 meses (6,7-11,0) (Mazieres et al, 2023)</p> <p>Coorte A metástase cerebral (n=23): 9,5 meses (5,7-11,2)</p> <p>Todas as publicações do estudo VISION</p> <ul style="list-style-type: none">• 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 ^a	nenhuma	<p>Utilidade EORTC QLQ-C10D (população 1L):</p> <ul style="list-style-type: none">• Baseline: 0,707 (0,216)• Pré-progressão: 0,756 (0,199)• Pós-progressão: 0,685 (0,218) <p>Utilidade EQ-5D-RL (população 1L):</p> <ul style="list-style-type: none">• Baseline: 0,689 (0,278)• Pré-progressão: 0,756 (0,255)• Pós-progressão: 0,673 (0,316) <p>(Yang et al, 2023) Estudo VISION</p>	⊕⊕○○ Baixa
---	------------------------	-------	-------	-------	--------------------	---------	---	---------------

Eventos adversos

1	Estudo não randomizado	baixo	baixa	baixa	baixa ^a	nenhuma	<p>Coorte A+C, todas linhas de tratamento:</p> <p>Relacionados à medicação:</p> <ul style="list-style-type: none">• Qualquer EA: 91,7%• EAs graves: 15,7%• EA grau ≥ 3: 34,8%• EA grau ≥ 4: 3,8% <p>(Mazieres et al, 2023) Estudo VISION</p>	⊕⊕○○ Baixa
---	------------------------	-------	-------	-------	--------------------	---------	---	---------------



Apêndice 2 – Informações sobre a renovação do registro de Tepmetko® (tepotinibe) junto à Anvisa

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, o vencimento do registro do Tepmetko® - tepotinibe, é em junho de 2024, período em que o presente dossiê será avaliado. Dessa forma, gostaríamos de nos antecipar e compartilhar o “Comprovante de Protocolização on-line”, número 20230000001003513, protocolizado em 17 de outubro de 2023, que trata da petição para renovação de registro de medicamento novo, do Tepmetko®.

A RDC Nº 212/2018, que altera a RDC Nº 250/2004, em seu parágrafo primeiro diz que “a revalidação do registro deverá ser requerida com antecedência máxima de doze meses e mínima de seis meses do dia do vencimento do registro, considerando-se automaticamente revalidado, independentemente de decisão, se não houver sido esta proferida até o dia do término daquele”.

Dessa forma, solicitamos a observância da renovação do registro do Tepmetko® para que não haja impacto negativo na avaliação da tecnologia em saúde.