



Tepmetko (tepotynib)

we wskazaniu:

w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny

Opracowanie analityczne

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023

Nr: 28/2023

Data ukończenia: 10.03.2023

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	6
1.1 Przedmiot analizy.....	6
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	6
1.3 Ocena populacji docelowej.....	6
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych.....	7
1.5 Ocena siły interwencji.....	7
1.6 Ocena ekonomiczna.....	7
1.7 Ocena niepewności wnioskowania.....	8
2 PRZEDMIOT ANALIZY	9
2.1 Informacje podstawowe.....	9
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	9
2.2.1. Przeciwwskazania.....	9
2.2.2. Diagnostyka.....	10
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	12
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego.....	12
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	12
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne.....	14
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	17
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	19
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT.....	22
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	25
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych.....	25
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	26
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	27
3.6 Horizon scanning.....	28
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	31
4.1 Szacowanie wielkości populacji.....	31
4.1.1. Opis metodyki.....	31
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	32
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	32
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	33
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	33
5.2 Opis badań.....	33
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.....	36
5.4 Ocena jakości badań.....	38
5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE.....	38
5.4.2. Opis komparatora.....	38
5.4.3. Opis punktów końcowych.....	39
5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania.....	39
5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania.....	39
5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	39
5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego.....	39
6 OCENA SIŁY INTERWENCJI	41
6.1 Ocena skuteczności klinicznej.....	41
6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	43
6.3 Podsumowanie siły interwencji.....	46
7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	49

7.1	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	49
7.1.1	Założenia	49
7.1.2	Dane wejściowe	49
7.1.3	Wyniki	49
7.2	Model farmakoekonomiczny	50
7.2.1	Założenia	50
7.2.2	Dane wejściowe	50
7.2.3	Wyniki	51
7.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	53
7.4.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	59
7.5.	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	62
8	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	64
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	64
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>).....	64
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	64
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	64
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	64
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	64
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	65
9.1.	Populacja docelowa	65
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	65
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	65
10.	PIŚMIENNICTWO	66
11.	ZAŁĄCZNIKI	69
11.1	EPAR Tepmetko – wybrane fragmenty.....	69
11.2	Strategie wyszukiwania publikacji	70
11.3.	Diagram selekcji badań	71
11.4.	Strategia wyszukiwania analiz HTA	71
11.5.	Diagram selekcji analiz HTA	72

WYKAZ SKRÓTÓW

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ALT	fosfataza zasadowa
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
ATP	adenozynotrifosforan (ang. <i>adenosine triphosphate</i>)
BICR	zaślepiiony niezależny przegląd (ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>)
BIM	model wpływu na budżet (ang. <i>budget impact model</i>)
CHTH	chemioterapia
CR	całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>)
CTCAE	kryteria zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability-adjusted life years</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FAERS	system raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GBD	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>global burden of disease</i>)
GGN	górną granicą normy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health related quality of life</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
IHME	Instytut Metryk Zdrowia i Ewaluacji (ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>)
ILD	śródmiąższowa choroba płuc (ang. <i>interstitial lung disease</i>)
IRC	Niezależny Komitet w=Weryfikacyjny (ang. <i>Independent Review Committee</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i>)
NCI	Narodowy Instytut Onkologii (ang. <i>National Cancer Institute</i>)
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NGS	metoda sekwencjonowania nowej generacji (ang. <i>next generation sequencing</i>)
ORR	wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
PA	Prezes Agencji
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PR	częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>)
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALYG	zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years Gained</i>)
QALYs	lata życia skorygowane i jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)

RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RECIST	(ang. <i>Response Evaluation in Solid Tumors</i>)
RMP	plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>)
RP	Rada Przejrzystości
RT	radioterapia
RT PCR	metoda reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą RNA (ang. <i>reverse transcription polymerase chain reaction</i>)
SAEs	poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>Treatment emergent adverse event</i>)
TR TEAE	zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia i związane z przyjmowaniem leku (ang. <i>Treatment-related Treatment-emergent Adverse Events</i>)
TTDD	czas do ostatecznego pogorszenia (ang. <i>time to definitive deterioration</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WAC	koszty nabycia hurtowego (ang. <i>wholesale acquisition cost</i>)
YLL	utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Tepmetko (Tepmetko 225 mg, tabletki powlekane w blistrach, 60 szt./op.), którego substancją czynną jest tepotynib, został zarejestrowany w następującym wskazaniu:

- w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii dorosłych osób z NDRP oraz identyfikacja niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w warunkach polskich, wraz z określeniem stopnia obciążenia chorobą i zbadanie możliwości przeprowadzenia modelowania farmakoekonomicznego.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego występuje w około 3% wszystkich przypadków NDRP. Rak płuca ogólnie ujawnia się w zaawansowanym stadium rozwoju, zwykle między 50. a 70. rokiem życia – choć pierwsze diagnozy pojawiają się już u 30-latków. Mutacje METex14 najczęściej wykrywane są jednak wśród osób starszych.

Dotychczasowe wzorce leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP oraz mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego były zbliżone do leczenia pacjentów z NDRP bez potwierdzonych mutacji kierujących. W 2022 r. Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) wydała pozwolenie na warunkowe dopuszczenie do obrotu leków Tepmetko (tepotynib) oraz Tabrecta (kapmatynib), które stanowią terapię celowaną w leczeniu pacjentów chorujących na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami METex14, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.

1.3 Ocena populacji docelowej

Populacja docelowa oszacowana przez ekspertów klinicznych to 100–150 chorych rocznie, co stanowi wariant minimalny.

Roczna liczba nowych przypadków NDRP z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego została oszacowana przez Analityków Agencji na 260 (100–410) osób rocznie.

Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 10,8 miesiąca, a wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 16 miesięcy. W związku z tym należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 130 (50–210) osobo-lat. W trakcie drugiego roku (ok. 16 miesiąca) przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 350 (140–560) osobo-lat.

Przedstawione obliczenia nie biorą pod uwagę, że lek Tepmetko stosowany będzie w drugiej lub kolejnych liniach leczenia. Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Badanie rejestracyjne VISION było badaniem jednoramiennym bez grupy kontrolnej i pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE (8/8 pkt), wnioskowanie na jego podstawie o skuteczności leczenia preparatem Tepmetko jest obarczone wysoką niepewnością z uwagi na brak komparatora. Oszacowanie względnego efektu leczenia jest niemożliwe bez odniesienia wyników badania chociażby do danych historycznych lub porównania ich z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwoliłyby na uzyskanie dowodów o wiarygodności porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

1.5 Ocena siły interwencji

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie EPAR wskazała, iż 98,6% populacji z badania VISION stosującej tepotynib zgłosiło wystąpienie zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia oraz 90,7% doświadczyło zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia i związanych z przyjmowaniem leku. Ciężkie zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia odnotowano u 47% chorych na NDRP METex14 uczestniczących w badaniu. 24% pacjentów w następstwie zdarzeń niepożądanych przedwcześnie zaprzestało (ang. *discontinuation*) leczenie tepotynibem. Zgon w wyniku zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia nastąpił w 12,4% przypadków w populacji badania rejestracyjnego.

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu VISION nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Mediana OS dla populacji SAF (ang. *safety analysis set*) w momencie odcięcia danych (01.02.2021 r.) wyniosła 19,7 miesiąca (95%CI: 15,6–22,1). Dotychczasowe wyniki badania VISION wskazują, że ORR w populacji SAF wynosi 49,1% (95%CI: 43,0–55,2), a mediana czasu trwania odpowiedzi 13,8 miesiąca (95%CI: 9,9–19,4).

Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną interpretację wyników dotyczących jakości życia oraz skuteczności ocenianej technologii. Ograniczeniem jest również zbyt krótki okres obserwacji, ze względu na wciąż trwające badanie. Wnioskowanie o obecności bądź braku efektu leczenia oraz przybliżone jego oszacowanie na podstawie porównania wyników badania VISION z danymi historycznymi lub z naturalnym przebiegiem choroby byłoby obarczone znaczną niepewnością.

Niekontrolowany projekt badania rejestracyjnego oraz krótki czas ekspozycji badanych na leczenie (mediana ekspozycji na tepotynib w kohortach A+C=6,3 miesiąca) nie pozwalają na wyraźne różnicowanie między naturalnymi objawami choroby nowotworowej a zdarzeniami niepożądanymi związanymi z ocenianą technologią, dodatkowo ograniczając precyzyjną ocenę profilu bezpieczeństwa tepotynibu.

Tepmetko i Tabrecta zostały zarejestrowane przez EMA w tożsamy sposób. W związku z tym Analitycy Agencji podjęli się przedstawienia porównania sił obu ocenianych interwencji. Analiza jakości życia wskazała, iż zmniejszenie nasilenia objawów odczuwanych przez pacjentów było większe w przypadku stosowania tepotynibu niż kapmatynibu. Mediana OS dla tepotynibu i kapmatynibu wyniosła odpowiednio 19,7 oraz 14,9 miesiąca. Mediana PFS wyniosła 10,8 mies. wśród pacjentów przyjmujących tepotynib. Mediana PFS w efekcie terapii kapmatynibem była niemal dwa razy krótsza (ok. 5,5 mies.). Profil bezpieczeństwa obydwu interwencji był zbliżony w aspekcie występowania TEAEs i TR TEAEs. Występują jednak różnice związane ze zdarzeniami niepożądanymi 3./4. stopnia oraz prowadzącymi do przerwania leczenia/zgonu pacjenta. Odsetek TEAEs ≥ 3 . stopnia podczas terapii lekami Tepmetko i Tabrecta to odpowiednio 60,1% i 73,1%. 24% stosujących tepotynib (19,4% przyjmujących kapmatynib) przedwcześnie zakończyło leczenie. 12,4% populacji chorych na NDRP METex14 w badaniu rejestracyjnym Tepmetko doświadczyło zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Odsetek zgonów w wyniku zdarzeń niepożądanych z badania rejestracyjnego produktu leczniczego Tabrecta wyniósł 3,8%. Należy podkreślić jednak, że przedstawione porównanie ma jedynie charakter poglądowy i możliwość wnioskowania na jego podstawie jest znacznie ograniczona.

1.6 Ocena ekonomiczna

Występowanie istotnych działań niepożądanych, brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego oraz wysoka cena terapii mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Tepmetko.

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii tepotynibem (terapia ostatniej szansy, placebo hipotetycznym komparatorem) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, który – na podstawie dostępnych danych – estymowano z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych z badania i przy założeniu rozkładu Weibulla, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia

jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 1,30 (ok. 16 miesięcy).

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej niż oszacowana (wersja optymistyczna).

W żadnym z odnalezionych badań nie porównywano bezpośrednio tepotynibu z terapiami obecnie stosowanymi w populacji docelowej w Polsce, jednak należy wziąć pod uwagę, że pacjenci leczeni dostępnymi terapiami również mogą odnosić korzyści zdrowotne, co dodatkowo wskazuje na przeszacowanie efektu klinicznego.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł ok. [redacted]. Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. [redacted].

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. [redacted].

Tabrecta i Tepmetko stosowane w tym samym wskazaniu stanowią technologie komparatywne. Oszacowany przez AOTMiT ICER w horyzoncie dożywotnim dla Tabrecty wyniósł ok. [redacted]. ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. [redacted].

Przeprowadzone przez inne agencje analizy farmakoekonomiczne również wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Oszacowane wartości ICER [redacted]

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Badanie II fazy.
- Brak komparatora.
- Niezaślepienia próba.
- Krótki okres obserwacji pacjentów objętych badaniem (badanie niezakończony).
- Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, natomiast przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Dane bez uwzględnienia grupy kontrolnej nie dostarczają wystarczających informacji o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*):

- Badanie było prowadzone w Polsce.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Tepmetko 225 mg, tabletki powlekane w blistrach, 60 szt./op., brak numeru EAN.
Substancja czynna	tepotynib
Oceniane wskazanie	W leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny. Kod ICD-10: C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9 Kod ICD-11: 2C25.0, 2C25.2, 2C25.3, 2C25.Y, 2C25.Z
Kryteria diagnostyczne	Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TEPMETKO należy potwierdzić występowanie mutacji pomijających METex14 za pomocą zatwierdzonej metody testowej.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak
Dawkowanie	Zalecana dawka to 450 mg tepotynibu (2 tabletki) przyjmowane raz na dobę. Leczenie należy kontynuować, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna.
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania	Tepotyn b jest odwracalnym kompetycyjnym dla adenosynotrifosforanu (ang. <i>adenosine triphosphate</i> , ATP) typu I drobnocząsteczkowym inhibitorem MET. Tepotyn b w sposób zależny od dawki blokuje fosforylację MET i zależne od MET kaskady sygnałów, takie jak szlaki kinazy fosfatydyloinozytolowej 3/kinazy białkowej B (PI3K/Akt) i kinazy białkowej aktywowanej mitogenami/kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (MAPK/ERK).
Grupa ATC	Leki przeciwnowotworowe, inne inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EX21 .
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	16.02.2022 r. Tepmetko 225 mg, tabletki powlekane w blistrach, 60 tabletek – EU/1/21/1596/001.
Podmiot odpowiedzialny	Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Holandia

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Tepmetko https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tepmetko-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 26.09.2022]; EPAR Tepmetko https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepmetko-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 26.09.2022].

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, przeciwwskazaniami do stosowania leku Tepmetko są nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w rdzeniu lub otoczce tabletki: mannitol, krzemionkę koloidalną bezwodną, krospowidon, stearynian magnezu, celulozę mikrokryształiczną, hypromelozę, laktosę jednowodną, makrogol, triacetynę, czerwony tlenek żelaza (E172), dwutlenek tytanu (E171).

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Tepmetko z silnymi induktorami CYP (enzymów cytochromu P450) i P-gp (glikoproteiny P), np. karbamazepiny, fenytoiny, ryfampicyny, ziela dziurawca;

lub silnymi podwójnymi inhibitorami CYP3A i P-gp, np. itrakonazolem, ketokonazolem, rytonawirem, sakwinawirem, nelfinawirem.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tepmetko u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Tepmetko, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia tepotynibem powinna obejmować:

- potwierdzenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) oraz występowania mutacji pomijających METex14 z wykorzystaniem zatwierdzonego i rzetelnego testu;
- oznaczenie aktywności AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) i AIAT (aminotransferazy alaninowej);
- oznaczenie poziomu bilirubiny całkowitej;
- wykluczenie ciąży;
- wykluczenie dziedzicznej nietolerancji galaktozy, braku laktazy lub zespołu złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Komentarz analityków:

Na podstawie informacji zawartych w EPAR Tepmetko oraz protokoły badania rejestracyjnego w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- *badanie obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1 w zależności od sytuacji klinicznej;*
- *morfologię krwi z rozmazem;*
- *oznaczenie stężenia elektrolitów;*
- *oznaczenie stężenia kreatyniny;*
- *EKG;*
- *potwierdzenie mutacji METex14 za pomocą:*
 - *metody sekwencjonowania nowej generacji (ang. next-generation sequencing, NGS) przy użyciu RNA lub DNA pobranego z tkanki guza utrwalonej w formalinie i zanurzonej w parafinie lub przy użyciu krążącego pozakomórkowego DNA z osocza;*
 - *metodą opartą na reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą RNA (ang. reverse transcription polymerase chain reaction, RT PCR), swoistą do wykrywania mutacji pomijających METex14 z wykorzystaniem świeżo mrożonej tkanki.*

Metoda RT PCR oraz NGS są objęte refundacją w ramach wykazu badań genetycznych w chorobach nowotworowych (m.in. w ICD-10: C34 – z rozszerzeniami do pięciu znaków) zgodnie z załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne.

2.2.1.2 Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Tepmetko, monitorowanie podczas leczenia tepotynibem powinno obejmować:

- monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia nowych lub nasilających się objawów płucnych wskazujących na śródmiąższową chorobę płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD);
- monitorowanie pacjentów pod kątem zaburzeń czynności wątroby (AIAT, AspAT i poziom bilirubiny całkowitej). W przypadku wystąpienia zwiększenia stopnia 3. lub większego (aktywność AIAT i (lub) AspAT większa niż 5-krotność górnej granicy normy, GGN) zaleca się dostosowanie dawki lub zaprzestanie stosowania;

-
- monitorowanie pacjentów (EKG, stężenie elektrolitów), u których istnieje ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QTc.

Komentarz analityków:

Na podstawie informacji zawartych w EPAR Tepmetko oraz protokole badania rejestracyjnego, w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- *morfologię krwi z rozmazem;*
- *oznaczenie stężenia kreatyniny;*
- *oznaczenie stężenia albumin;*
- *oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej (ALT);*
- *oznaczenie aktywności amylazy i lipazy trzustkowej;*
- *badanie obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1 w zależności od sytuacji klinicznej.*

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

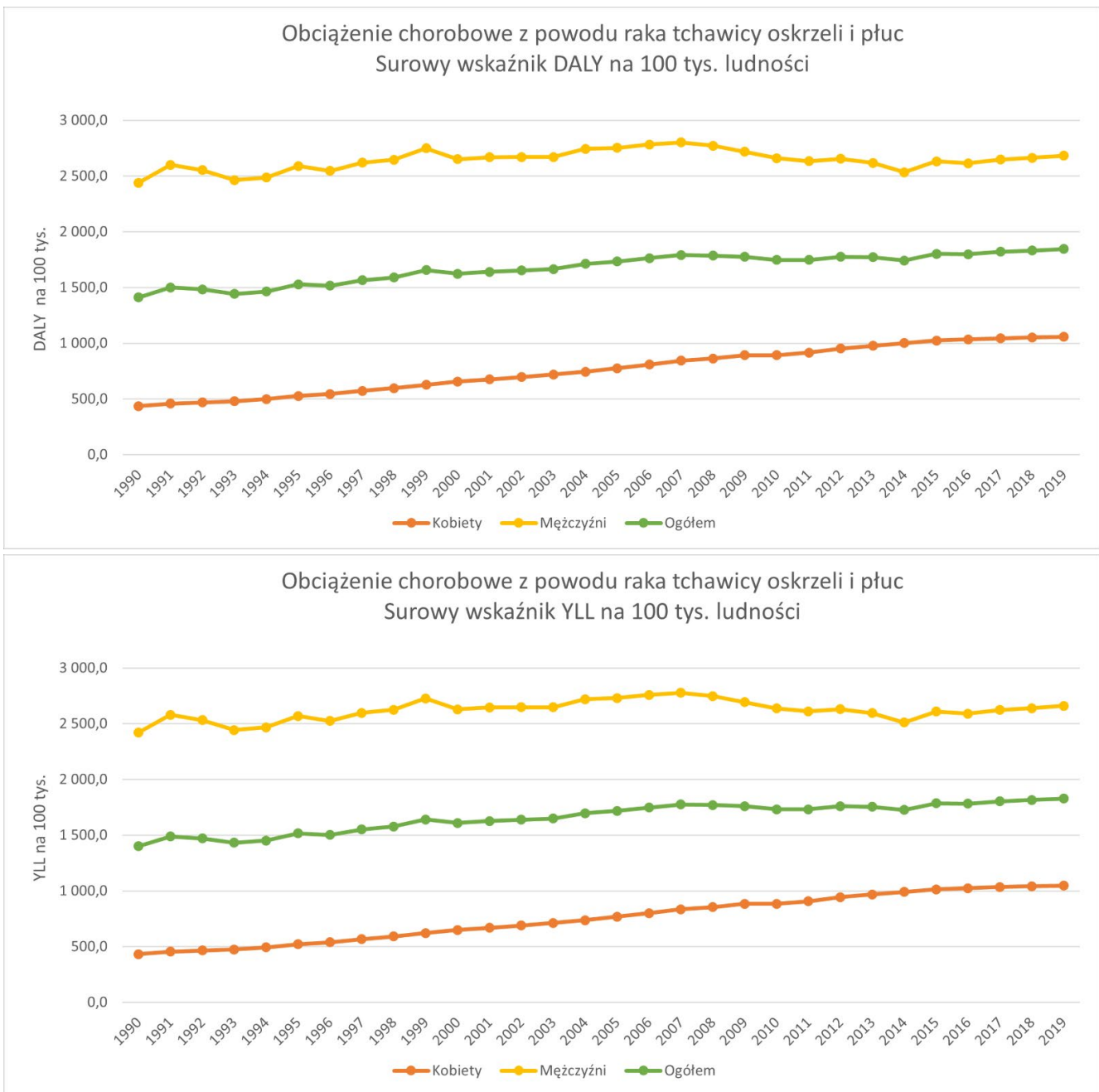
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) wskazanie produktu leczniczego Tepmetko tj. zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, wymagający terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny jest klasyfikowane jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: Rak tchawicy, oskrzeli i płuca C33, C34-C34.92, Z12.2, Z80.1-Z80.2, Z85.1-Z85.20. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 78,1/100 tys. ludności (95% CI: 65,4–92,9) nowych przypadków, chorobowość związana z: Rak tchawicy, oskrzeli i płuca C33, C34-C34.92, Z12.2, Z80.1-Z80.2, Z85.1-Z85.20 wynosiła odpowiednio 78,8 na 100 tys. ludności (95% CI: 65,8–94,0) u obu płci.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), liczba bezwzględna (przedział 95% CI):
 - Ogółem: 709 154,4 (585 977,9–846 722,8);
 - Kobiety: 209 754,9 (165 023,1–266 829,9);
 - Mężczyźni: 499 399,5 (388 812,2–626 534,7).W tym:
- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*), liczba bezwzględna (przedział 95% CI):
 - Ogółem: 702 584,7 (579 778,4–839 729,5);
 - Kobiety: 207 717,7 (163 187,6–265 054,7);
 - Mężczyźni: 494 867,0 (384 736,8–621 947,5).

Wykres trendu dla DALY i YLL przedstawiono na Wykres 1, a bezwzględne wartości DALY i YLL szacowane dla roku 2019 dla osób z rakiem tchawicy, oskrzeli i płuca przedstawia Tabela 3.



Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 05.01.2023].

Wykres 1. DALYs oraz YLLs z powodu raka tchawicy, oskrzeli i płuc w Polsce w latach 1990–2019

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dotyczącym globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. *Global Burden of Disease*) w 2019 r. wagi niesprawności dla raka tchawicy, oskrzeli i płuca zostały oszacowane w zależności od faz choroby, a ich średnie wartości dla poszczególnych faz przedstawiono w Tabela 2.

Tabela 2. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Rak tchawicy, oskrzeli i płuc	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacząco traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu unieszkodliwienia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.569 (0.389-0.727)
	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łącznie wagi	0.57 (0.391-0.727)
	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łącznie wagi	0.591 (0.414-0.743)
	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łącznie wagi	0.631 (0.456-0.782)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp: 05.01.2023].

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z rakiem tchawicy, oskrzeli i płuca

Wskaźnik	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	207 717,7	494 867,0	702 584,7
DALY	209 754,9	499 399,5	709 154,4

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp:05.01.2023].

Podsumowanie:

Wskaźniki DALYs oraz YLLs należy traktować jako orientacyjne z uwagi na ograniczone możliwości bazy GBD, w której nie ma informacji o obciążeniu chorobowym w specyficznym wskazaniu, jakim jest NDRP z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego. GBD 2019 uwzględniła jednostkę chorobową poszerzoną w stosunku do ocenianej, tj. rak tchawicy, oskrzeli i płuc, dotyczy ona bardziej ogólnej populacji.

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

Rak niedrobnokomórkowy płuca, NDRP:

ICD-10: C34.1 Nowotwór złośliwy płata górnego płuca lub oskrzela płatowego górnego, C34.2 Nowotwór złośliwy płata środkowego płuca lub oskrzela płatowego środkowego, C34.3 Nowotwór złośliwy płata dolnego płuca lub oskrzela płatowego dolnego, C34.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie oskrzela i płuca, C34.9. Nowotwór złośliwy oskrzela lub płuca, umiejscowienie nieokreślone.

ICD-11: 2C25.0 Gruczolakorak oskrzeli lub płuc (*Adenocarcinoma of bronchus or lung*); 2C25.2 Rak płaskonabłonkowy oskrzeli lub płuc (*Squamous cell carcinoma of bronchus or lung*); 2C25.3 Rak wielkokomórkowy oskrzeli lub płuc (*Large cell carcinoma of bronchus or lung*); 2C25.Y Inne określone nowotwory złośliwe oskrzeli lub płuc (*Other specified malignant neoplasms of bronchus or lung*), 2C25.Z Nowotwory złośliwe oskrzeli lub płuc, nieokreślone (*Malignant neoplasms of bronchus or lung, unspecified*) & XA57M6 & XH1DU4 Inne określone nowotwory złośliwe oskrzela lub płuca/ Płuco/ Niedrobnokomórkowy rak (*Other specified malignant neoplasms of bronchus or lung/ Lung/ Non-small cell carcinoma*).

Etiologia

Głównym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka płuca jest narażenie na rakotwórcze substancje zawarte w dymie tytoniowym wywołane czynnym lub biernym paleniem papierosów, ale także (choć w mniejszym stopniu) ekspozycja na niektóre fizyczne i chemiczne czynniki środowiskowe, tj. radon, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe; czy predyspozycje genetyczne (przede wszystkim polimorfizmy genów uczestniczących w unieczynnieniu szkodliwych składników dymu tytoniowego i zaburzenia genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA)¹.

Mutacje pomijające METex14 najczęściej zgłaszane są wśród osób starszych chorujących na NDRP², jednak wśród wszystkich mutacji u osób chorujących na NDRP pojawiają się stosunkowo rzadko (u ok. 3% chorujących).

Rozpoznanie

Analiza wytycznych praktyki klinicznej w zaawansowanym NDRP wskazuje, jak ważna jest diagnostyka zaburzeń genetycznych o istotnym znaczeniu dla wyboru leczenia systemowego. Zgodnie z zaleceniami PTOK z 2021 r. w przypadku konieczności potwierdzenia obecności mutacji MET należy poszerzyć diagnostykę o ocenę genów z wykorzystaniem materiału tkankowego lub – w przypadku potwierdzenia dostatecznej liczby komórek w preparacie – badania cytologicznego (preferowany jest materiał cytologiczny zatopiony w bloku parafinowym). Według PTOK niezbędnym jest potwierdzenie dostatecznej liczby komórek w badanym preparacie (utkanie nowotworowe przynajmniej 20%)³.

Metody określające występowanie mutacji prowadzących do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego wykorzystane w badaniach klinicznych to: metoda sekwencjonowania nowej generacji (NGS) i metoda reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą RNA (RT PCR), swoista do wykrywania mutacji pomijających METex14⁴. Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych praktyki klinicznej ESMO z 2020 r. mutacja METex14 jest częściej (choć niewyłącznie) rozpoznawana w niedrobnokomórkowym raku płuca z potwierdzonym typem histologicznym gruczolakoraka (ang. *adenocarcinoma*) i raka sarkoidalnego (ang. *sarcomatoid carcinoma*). Ponadto potwierdzenie mutacji METex14 wyklucza występowanie mutacji w innych genach związanych z NDRP, tj. EGFR, ALK czy BRAF⁵.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie^{6,7}

Rak płuca we wczesnej fazie rozwoju przebiega najczęściej bezobjawowo. Objawy ogólnoustrojowe ujawniają się późno, są to: postępujący ubytek masy ciała i osłabienie. W przypadku miejscowego wzrostu raka objawy obejmują: kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie, nawracające zapalenia płuc; w zależności od umiejscowienia guza – zespół żyły głównej górnej, ból opłucnowy, ból barku i zespół Hornera, zaburzenia rytmu serca, chrypka, dysfagia; w zaawansowanych stadiach choroby objawy przedmiotowe zmian w płucach. Objawy związane z przerzutami to m.in. powiększenie węzłów chłonnych nadobojczykowych, szyjnych lub pachowych, ból kości; w razie przerzutów w obwodowym układzie nerwowym – ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne, zmiany zachowania i zaburzenia osobowości; w razie przerzutów w wątrobie – jej powiększenie, ból w nadbrzuszu, nudności, żółtaczka. Z zespołów paranowotworowych występujących w przebiegu raka płuca wymienić można m.in. endokrynologiczne (zespół Cushinga, zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny, zespół rakowiaka, hiperkalcemia, itp.), nerwowo-mięśniowe (neuropatie obwodowe, encefalopatie, zwyrodnienie kory mózdzku, zespół miasteniczny Lamberta i Eatona, zapalenie wielomięśniowe), skórne (rogowacenie ciemne, zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa), kostne (osteopatia przerostowa, palce pałczkowate), naczyniowe (wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza), hematologiczne (niedokrwistość, zespół rozsiańego krzepnięcia wewnątrzczaszkowego).

W przypadku zaawansowanej choroby (zwykle nieresekcyjne stopnie IIIB i IV), nie można oczekiwać wyleczenia z powodu rozległości choroby, a leczenie systemowe jest podawane w celu złagodzenia objawów i przedłużenia

¹Wytyczne PTOK 2021: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf [dostęp: 26.09.2022].

²EPAR Tepmetko https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepmetko-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 27.09.2022].

³Wytyczne PTOK 2021: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf [dostęp: 26.09.2022].

⁴ChPL Tepmetko: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tepmetko-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 26.09.2022].

⁵Wytyczne ESMO 2020: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31710-7/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31710-7/pdf) [dostęp: 24.11.2022].

⁶Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>. [dostęp 26.09.2022].

⁷EPAR Tepmetko https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepmetko-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 26.09.2022].

życia. Mediana całkowitego przeżycia (ang. *overall survival*, OS) wśród pacjentów chorujących na NDRP z mutacją METex14, którzy nigdy nie otrzymali leczenia opartego na inhibitorze MET wynosiła od 8 do 11 miesięcy.

Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonu wśród mężczyzn i drugą najczęściej występującą przyczyną zgonu wśród kobiet na świecie. W 2018 r. stwierdzono 2,1 miliona nowych przypadków oraz 1,8 miliona zgonów związanych z rakiem płuca⁸. W 2020 r. z powodu raka płuca zmarło ponad 257 000 osób w krajach Unii Europejskiej⁹.

Chorobowość (dot. raka tchawicy, oskrzeli i płuc; GBD 2019) wynosi w Polsce 30 292,81, a zapadalność waha się od 39,24/100 tys. na świecie; 77,69/100 tys. w USA; 107,52/100 tys. w centralnej Europie i 112,26/100 tys. w Polsce¹⁰. Rak płuca ogólnie ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia – choć pierwsze diagnozy pojawiają się już u 30-latków¹¹. Choroba występuje częściej u mężczyzn – wg szacunków WHO w roku 2020 stosunek ten wynosi w Polsce 1,63:1, a prognozowany na 2040 r. wynosi 1,86:1¹²; na przestrzeni lat zauważalny jest trend rosnącej zapadalności na raka płuca wśród kobiet.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi 85% wszystkich raków płuca. Odsetek pacjentów, u których diagnozuje się IV stopień zaawansowania NDRP w momencie rozpoznania wynosi od 47% do 55%. Mutacje prowadzące do pominięcia eksonu 14 genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego występują w około 3% przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca¹³.

Wyniki zawarte w przeglądzie systematycznym dotyczącym klinicznopatologicznych konsekwencji mutacji METex14 w NDRP sugerują, że częściej NDRP z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 w genie MET, jest rozpoznawany u pacjentów starszych (ok. 65–76 lat) oraz dominuje wśród kobiet¹⁴.

Aktualne postępowanie medyczne

Wg EPAR:

Terapia celowana niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego do tej pory nie została zarejestrowana w Unii Europejskiej. Najczęstszymi schematami w pierwszej i drugiej linii leczenia są te, oparte na chemioterapii na bazie platyny oraz immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych. W pierwszej linii leczenia stosowana jest chemioterapia dwoma lekami cytotoksycznymi w skojarzeniu z tzw. dubletami, zawierającymi platynę z/bez immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych. Dublety platyny (ang. *platinum doublets*) to kombinacja związków platyny, najczęściej karboplatyny lub cisplatyny z cytostatykiem trzeciej generacji (paklitaksel, docetaksel, winorelbina, gemcytabina). Opcje terapeutyczne drugiej linii leczenia to zwykle immunoterapia za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych (PD-1/PD-L1/CTLA-4) oraz leczenie docetakselem, docetakselem w skojarzeniu z ramucyrumabem/pembrolizumabem lub chemioterapia dwuskładnikowa zawierająca platynę (jeśli nie została podana w pierwszej linii leczenia).

Wg PTOK:

NDRP – IV stopień:

Leczenie ma charakter paliatywny – w zależności od sytuacji klinicznej można rozważyć CHTH (chemioterapię), leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib), ALK (kryzotynib) i ROS1 (niwolumab, pembrolizumab), immunoterapię, paliatywną RT lub leczenie objawowe; u chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest **leczenie ukierunkowanie molekularnie**;

⁸EPAR Tepmetko https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepmetko-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 27.09.2022].

⁹ESMO 2018: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31710-7/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31710-7/pdf) [dostęp: 27.09.2022].

¹⁰GBD 2019, <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 27.09.2022].

¹¹WHO/IARC https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/age_specific?populations=61600&sexes=1_2&cancers=11&multiple_populations=1&mode=population&group_populations=0&multiple_cancers=0&years=2012&hide_tab_age_specific_numbers=0&age_start=0&key=age_specific_rate&age_end=16 [dostęp: 27.09.2022].

¹²WHO/IARC <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/> [dostęp: 27.09.2022].

¹³ EPAR Tepmetko https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepmetko-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 27.09.2022].

¹⁴H.G.Vuong et al., *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.

- Pierwsza linia leczenia systemowego:
 - CHTH (cisplatyna + etopozyd/winorelbina/gemcytabina/docetaksel/paklitaksel/pemetreksed; u chorych z przeciwwskazaniami karboplatyna zamiast cisplatyny);
 - leczenie ukierunkowane molekularnie (brak wytycznych w stosunku do mutacji z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego);
 - immunoterapia.
- Druga linia leczenia systemowego:
 - CHTH (docetaksel lub pemetreksed – u chorych bez zaburzeń genów EGFR, ALK i ROS1 oraz z progresją po wcześniejszej paliatywnej CHT);
 - leczenie ukierunkowane molekularnie (docetaksel + nintedanib; mutacja w EGFR – inhibitory kinazy tyrozynowej I lub II generacji, jeśli chorzy nie otrzymywali tych leków we wcześniejszej linii/ osymertynib, gdy doszło do progresji po pierwszej linii leczenia po użyciu inhibitorów I lub II generacji; mutacja ALK i ROS1 – kryzotynib);
 - immunoterapia (niwolumab lub flizumab);
 - paliatywna RT;
 - postępowanie objawowe.

Podsumowanie:

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego występuje w około 3% wszystkich przypadków NDRP. Rak płuca ogólnie ujawnia się w zaawansowanym stadium rozwoju, zwykle między 50. a 70. rokiem życia – choć pierwsze diagnozy pojawiają się już u 30-latków. Mutacje METex14 najczęściej diagnozowane są jednak wśród osób starszych. Dotychczasowe wzorce leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP oraz mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego były zbliżone do leczenia pacjentów z NDRP bez potwierdzonych mutacji kierujących. 16.02.2022 r. Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) wydała pozwolenie na warunkowe dopuszczenie do obrotu leku Tepmetko (tepotynib), który stanowi terapię celowaną w leczeniu pacjentów chorujących na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami METex14, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Tabela 4. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Tepmetko

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat (lub osiągnięta pełnoletność zgodnie z lokalnymi prawami i przepisami, jeśli pełnoletność wynosi więcej niż 18 lat, np. ≥ 20 lat w Japonii).	4.1 Wskazania do stosowania: Do stosowania u dorosłych pacjentów.
Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie zaawansowany (miejscowo zaawansowany lub z przerzutami) NDRP (wszystkie typy, w tym płaskonabłonkowy i sarkoidalny). Kohorta: pacjenci z mutacjami MET (z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego w osoczu i/lub tkankach, jak określono w centralnym laboratorium lub za pomocą testu o odpowiednim statusie prawnym).	4.2 Dawkowanie i sposób podawania: „Leczenie musi być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych”. 4.1 Wskazania do stosowania: „(...) w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego”. 4.2 Dawkowanie i sposób podawania: „Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TEPMETKO należy potwierdzić występowanie mutacji pomijających METex14 za pomocą zatwierdzonej metody testowej”.
Pacjenci nieleczeni w pierwszej linii lub wstępnie leczeni, jednak po zastosowaniu nie więcej niż 2 linii wcześniejszego leczenia.	4.1 Wskazania do stosowania: „(...) w leczeniu pacjentów (...), którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.” W ChPL nie uszczegółowiono bardziej kryteriów dot. linii leczenia.
Choroba możliwa do oceny radiologicznej wg RECIST v1.1.	4.1 Wskazania do stosowania: „w leczeniu pacjentów (...) z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.” 4.2 Dawkowanie i sposób podawania: „Leczenie należy kontynuować, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna”.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Ocena sprawności ECOG 0–1.	Brak odniesienia w ChPL.
Mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym, którzy zgodzą się na stosowanie metod antykoncepcji o wysokiej skuteczności.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację. <u>Kobiety w wieku rozrodczym mogące zająć w ciąży</u> /Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet: „Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TEPMETKO u kobiet w wieku rozrodczym zaleca się wykonywanie testów ciążyowych. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym TEPMETKO i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki. (...) Pacjenci płci męskiej mający partnerki w wieku rozrodczym muszą stosować barierową metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym TEPMETKO i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki”.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Pacjenci z objawowymi przerzutami do mózgu: niestabilni neurologicznie; którzy wymagali zwiększenia dawki steroidów w ciągu 2 tygodni; którzy mieli wykonaną stereotaktyczną radioterapię/stereotaktyczną radioterapię nożem gamma w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem terapii; po innym wcześniejszym leczeniu przerzutów do mózgu w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem terapii. Pacjenci chorujący na meningozę.	Brak odniesienia w ChPL.
Jakkolwiek nierozwiązana toksyczność ≥ 2 st. zgodnie z kryteriami zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Onkologicznego (ang. <i>National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , NCI-CTCAE) powstała w wyniku poprzedniej terapii.	Brak odniesienia w ChPL.
Potrzeba transfuzji w ciągu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia w ramach badania klinicznego.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci, u których przerzuty do mózgu są jedyną mierzalną zmianą.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci z potwierdzoną mutacją EGFR, która może wykazać wrażliwość na leczenie anti-EGFR. Pacjenci z potwierdzoną rearanżacją genu ALK, która może wykazać wrażliwość na leczenie anti-ALK	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsza chemioterapia, terapia biologiczna, radioterapia, terapia hormonalna dla celów przeciwnowotworowych, terapia celowana lub inna badana terapia przeciwnowotworowa (z wyłączeniem paliatywnej radioterapii w miejscach ogniskowych) w ciągu 21 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia w ramach badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Zaburzenia hematologiczne oraz w funkcjonowaniu wątroby, serca i nerek.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania. <u>Szczególne grupy pacjentów</u> <u>Zaburzenia czynności nerek:</u> „(...) nie zaleca się stosowania produktu leczniczego TEPMETKO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek” <u>Zaburzenia czynności wątroby:</u> „(...) nie zaleca się stosowania produktu leczniczego TEPMETKO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby”. 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. <u>Wydłużenie odstępu QTc:</u> „(...) U pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QTc (...) zaleca się monitorowanie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (np. EKG, stężenie elektrolitów)”.
Wcześniejsze leczenie innymi lekami ukierunkowanymi na wątrobę czynnikiem wzrostu – szlak MET (ang. <i>Hepatocyte Growth Factor c(HGF/c)-Met pathway</i>).	Brak odniesienia w ChPL.
Nieustabilizowane nadciśnienie tętnicze, pomimo zastosowanego standardowego leczenia.	Brak odniesienia w ChPL.
Nowotwór inny niż niedrobnokomórkowy rak płuca w przeszłości lub obecnie (z wyjątkiem leczonego nieczerniakowego raka skóry, raka <i>in situ</i> szyjki macicy lub innego nowotworu skutecznie leczonego i bez oznak choroby przez co najmniej 5 lat).	Brak odniesienia w ChPL.
Historia medyczna trudności w polykaniu, złego wchłaniania lub innych przewlekłych chorób przewodu pokarmowego lub warunków, które mogą utrudniać stosowanie i/lub wchłanianie testowanego produktu leczniczego.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania. <u>Sposób podawania:</u> „Produkt leczniczy TEPMETKO jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletkę (tabletki) należy przyjmować z posiłkiem i polykać w całości w celu zapewnienia podania pełnej dawki”.
Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 28 dni od rozpoczęcia leczenia w badaniu.	Brak odniesienia w ChPL.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Znany dodatni wynik testu na HIV, aktywna infekcja wirusem zapalenia wątroby typu B lub typu C.	Brak odniesienia w ChPL.
Nadużywanie substancji, aktywne zakażenie, inne ostre lub przewlekłe stany medyczne/psychiatryczne albo nieprawidłowości laboratoryjne, które mogłyby zwiększyć ryzyko związane z udziałem w badaniu wg uznania badaczy.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjent ze stwierdzoną nadwrażliwością na którykolwiek ze składników leku.	4.3. Przeciwwskazania: „Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (...)”.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tepmetko, ChPL Tepmetko oraz protokołu badania klinicznego.

Podsumowanie:

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym są szerzej opisane niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Te kryteria, które zostały uwzględnione w ChPL pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym. Charakterystyka Produktu Leczniczego nie odnosi się jednak do niektórych kryteriów wykluczenia zastosowanych w badaniu VISION. Kryteria wykluczenia w badaniu rejestracyjnym wskazują, iż leczenie tepotynibem nie jest możliwe wśród pacjentów z objawowymi przerzutami do mózgu lub przerzuty do mózgu stanowią jedyną mierzalną zmianę; z potwierdzoną mutacją EGRF lub ALK; chorujących na nieustabilizowane nadciśnienie tętnicze, pomimo zastosowania standardowego leczenia; czy wcześniej leczonych innymi lekami ukierunkowanymi na wątrobowy czynnik wzrostu (szlak MET).

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.09.2022 r., a zaktualizowano w dniu 05.01.2023 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych. Poniższy przegląd wytycznych klinicznych dotyczy postępowania terapeutycznego w IV stopniu zaawansowania NDRP, ze względu na przeważającą populację pacjentów chorujących na NDRP IV stopnia (ok. 80%) włączoną do badania rejestracyjnego VISION. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2021, Polska http://onkologia.zal.ecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii. Zalecenia PTOK zostały opublikowane przed rejestracją ocenianego leku.</p> <p>Wybór metody leczenia systemowego zależy od typu histologicznego (raki niepłaskonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy), cech molekularnych nowotworu i wskazań rejestracyjnych. Wartość leków ukierunkowanych na inne niż mutacje EGFR cele molekularne (np. nieprawidłowości genów RET, MET, BRAF, HER2, NTRK i KRAS) jest obecnie oceniana w badaniach klinicznych. Niektóre spośród ocenianych leków uzyskały rejestrację, ale nie są obecnie refundowane w Polsce.</p> <p><u>Wybrane rekomendacje dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IV:</u></p> <p>U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A);</p> <p>Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej nowotworu.</p> <p>U wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III, B).</p> <p>Jakość dowodów naukowych</p> <p>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego)</p> <p>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów</p>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	Kategorie rekomendacji A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej C — Wskazania określane indywidualnie
ESMO 2020, Europa https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf	Mutacje METex14 wykluczają się wzajemnie z innymi mutacjami (EGFR, ALK, BRAF), co dodatkowo wzmacnia status MET jako czynnika onkogenego. <u>Postępowanie w zaawansowanym/przerzutowym NDRP:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Strategia leczenia powinna uwzględniać histologię, patologię molekularną, wiek, PS, choroby współistniejące i preferencje pacjenta. • Leczenie ogólnoustrojowe powinno być oferowane wszystkim pacjentom w stadium IV z PS 0-2 [I,A] <u>Leczenie NDRP z innymi czynnikami onkogennymi:</u> <ul style="list-style-type: none"> • kryzotynib; • kapmatynib; • kabozantyn b; • tepotynib u pacjentów z METex14. W przypadku mutacji METex14 zachęca się pacjentów do brania udziału w badaniach klinicznych [III, C]. Kryzotynib wykazał potencjalną skuteczność kliniczną, którą należy dodatkowo potwierdzić [III, C] Poziomy dowodów: I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania typu case-control; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A – silne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – brak wystarczających dowodów na skuteczność lub korzyść nie przeważa nad ryzykiem lub wadami (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalnie; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dotyczące niekorzystnych skutków, ogólnie niezalecane; E – silne dowody na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki, nigdy nie zalecane.
ASCO 2022, USA https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.22.00824 ; https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.22.00825	Odnalezione wytyczne odnoszą się do ocenianej technologii <u>Optymalna terapia drugiego rzutu dla pacjentów z METex14:</u> Zalecenie 10.2 (2021): W przypadku pacjentów z mutacją pomijającą METex14, PS 0-2, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię pierwszego rzutu z immunoterapią lub bez immunoterapii należy proponować terapię ukierunkowaną na MET: kapmatynibem lub tepotynibem (typ: nieformalna zgoda; jakość danych naukowych: niska; siła zalecenia: umiarkowana). Jakość dowodów: Wysoka – jesteśmy bardzo pewni, że prawdziwy efekt jest bliski oszacowanemu efektowi. Umiarkowana – mamy umiarkowaną pewność co do oszacowania efektu: Prawdziwy efekt prawdopodobnie jest bliski oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest istotnie różny. Niski – nasze zaufanie do oszacowanego efektu jest ograniczone: Prawdziwy efekt może istotnie różnić się od oszacowanego efektu. Bardzo niskie - mamy bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu: Prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacząco różnił się od oszacowanego efektu. Siła zalecenia: Silna: – w rekomendacjach dla interwencji, pożądane efekty przeważają nad jej niepożądanymi efektami; – w zaleceniach przeciwko interwencji, niepożądane efekty interwencji przeważają nad jej efektami pożądanymi; – wszyscy lub prawie wszyscy poinformowani ludzie dokonaliby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji. Słaba: – w rekomendacjach dla interwencji, efekty pożądane prawdopodobnie przeważają nad niepożądanymi, ale istnieje znaczna niepewność; – w zaleceniach przeciwko interwencji efekty niepożądane prawdopodobnie przewyższają efekty pożądane, ale istnieje znaczna niepewność; większość poinformowanych osób wybrałaby zalecany sposób działania, ale znaczna część nie wybrałaby go.
NCCN 2022, USA https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf	Wytyczne odnoszą się do ocenianej technologii. TERAPIA CELOWANA LUB IMMUNOTERAPIA W ZAAWANSOWANEJ LUB PRZERZUTOWEJ CHOROBIE: <u>Mutacje pomijające METex14:</u> Pierwsza linia terapii/ Kolejne terapie: <ul style="list-style-type: none"> • kapmatynib; • kryzotynib; • tepotynib.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p>TERAPIA SYSTEMOWA Z POWODU ZAAWANSOWANEJ LUB PRZERZUTOWEJ CHOROBY –PROGRESJA: GRUCZOLAKORAK, WIELKOKOMÓRKOWY, NIEOKREŚLONY NDRP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PS 0–2: niwolumab, pembrolizumab lub atezolizumab, docetaksel (2B), pemetreksed (2B), gemcytabina (2B), ramucyrumab/docetaksel (2B) lub PS 0–2: paklitaksel związany z albuminami (2B); • PS 3–4: najlepsza terapia podtrzymująca; • Opcje w przypadku dalszej progresji to najlepsza opieka podtrzymująca lub badania kliniczne. <p>^aJeśli progresja po inhibitorze PD-1/PD-L1, stosowanie inhibitora PD-1/PD-L1 nie jest zalecane.</p> <p>^bJeśli nie podawano wcześniej. Najlepsza opieka wspomagająca.</p> <p>Kategorie dowodów i konsensusu NCCN: Kategoria 1: Na podstawie dowodów wysokiego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 2A: W oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 2B: W oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 3: W oparciu o dowolny poziom dowodów, istnieje poważny brak zgody NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że zaznaczono inaczej.</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Tepotynib (3 punkty wg skali ESMO-MCBS v1.1¹⁵), jako lek stosowany w terapii celowanej w niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, został uwzględniony w wytycznych ESMO, ASCO oraz NCCN z 2022 r. Tepotynib w wytycznych ASCO stanowi opcję terapeutyczną w leczeniu drugiej lub kolejnej linii leczenia NDRP. Wytyczne NCCN sugerują użycie tepotynibu jako pierwszej lub kolejnej linii leczenia NDRP.

Informacje zawarte w EPAR Tepmetko wskazują, że aktualnie stosowane terapie to:

- kryzotynib (3 lub 4 punkty wg skali ESMO-MCBS v1.1¹⁶);
- kapmatynib (3 punkty wg skali ESMO-MCBS v1.1);
- kabozantynib.

O tych substancjach wspominają też wytyczne ASCO, ESMO oraz NCCN. Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują wyżej wymienione leki jako postępowanie w drugiej i kolejnej linii leczenia.

¹⁵The ESMO-MCBS Scorecards: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=tepotinib [dostęp: 10.01.2023].

¹⁶The ESMO-MCBS Scorecards: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=crizotinib [dostęp: 10.01.2023].

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących niedrobnokomórkowego raka płuca zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 6).

Produkt leczniczy Tepmetko ani substancja czynna tepotinib nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Nie odnaleziono również innych substancji stosowanych w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.

Tabela 6. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
kapmatynib				
158/2020	Rekomendacja nr 54/2020 z dnia 12 sierpnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.	W sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Tabrecta (capmatinib), tabletki á 200 mg, we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/158/REK/2020%2008%2012%20Rekomendacja%20nr%20RP_54_2020_Tabrecta%20Import%20docelowy.pdf	„Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Tabrecta (capmatinib), tabletki á 200 mg, we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET.” „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii.”
158/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2020 z dnia 10 sierpnia 2020 roku.	W sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Tabrecta (capmatinib) we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/158/SRP/U_32_246_10082020_s_54_Tabrecta_capmatinib_import_prop.pdf	„Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Tabrecta (capmatinib), tabletki á 200 mg, we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET.”
atezolizumab				
16/2018	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018 r.	W ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5374-16-2018-zlc	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii. (Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym, tj. leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozszianym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z mutacjami aktywującymi EGFR lub ALK-pozytywnymi mutacjami w guzie przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również leczenie ukierunkowane molekularnie.)
16/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2018, z dnia 19 marca 2016 r.	W ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5374-16-2018-zlc	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
				zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i obniżenia ceny leku. Rada uważa, że zapisy programu lekowego powinny uwzględniać stosowanie atezolizumabu u wybranych pacjentów po progresji, zgodnie z wynikami prac oryginalnych.
niwolumab				
243/2020	Opinia nr 133/2020 z dnia 19 października 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/243/REK/RDTL_133_2020_Opdivo_C34_podtrzymujaca.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) pod warunkiem zastosowania jako leczenie podtrzymujące po wcześniejszym leczeniu niwolumabem w dawce 40 mg w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) pod warunkiem zastosowania jako leczenie podtrzymujące po wcześniejszym leczeniu niwolumabem w dawce 40 mg w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
243/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 276/2020 z dnia 19 października 2020 roku	W ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, we wskazaniu rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/243/ORP/U_43_355_19102020_o_276_Opdivo_niwolumab_rak_pluc_RD_TL_zacz_REOPT.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołki 10 mg/ml, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34).
20/2017	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 23/2017 z dnia 13 kwietnia 2017 r.	W ramach programu lekowego „Leczenie NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)”	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4865-020-2017-zlc	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 10 ml, Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fio ka 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)” (Wskazanie rejestracyjne wymienione w pozycji drugiej jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem w ramach proponowanego programu lekowego dla niwolumabu, choć w przypadku programu zostało doprecyzowane jako leczenie raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy po niepowodzeniu chemioterapii wielolekowej I linii opartej na pochodnych platyny.)
20/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2017 oraz 34/2017 z dnia 10 kwietnia 2017 r.	W ramach programu lekowego „Leczenie NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)”	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4865-020-2017-zlc	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fio ka 4 ml, kod EAN 5909991220501; Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fio ka 10 ml, kod EAN 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)”

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
pembrolizumab				
124/2017	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 81/2017 z dnia 7 grudnia 2017 r.	W ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10 C34)”	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/124/REK/RP_Keytruda_81_2017_KW.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10 C34)”
124/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2017 z dnia 4 grudnia 2017 roku	W ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/124/SRP/U_48_532_stanowisko_147_Keytruda_art_35.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, po warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz umieszczenia w programie lekowym następującego, obligatoryjnego warunku: podawanie leku Keytruda przez maksymalnie 2 lata z ponownym rozpatrzeniem zasadności leczenia
nintedanib				
131/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2016, nr 9/2016, nr 10/2016, z dnia 1 lutego 2016 r.	W ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/4179-zlecenie-131-2015	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vargatef (nintedanib), kapsułki miękkie, 100 mg, 120 kapsulek, kod EAN 5909991203894; 150 mg, 60 kapsulek, kod EAN 5909991203900; 100 mg, 60 kapsulek, kod EAN 5909991203887, we wskazaniach: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.
131/2015	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 6/2016 z dnia 2 lutego 2016 r.	W ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/131/REK/RP_6_2016_Vargatef.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk; Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 120 sztuk; Vargatef (nintedan b), 150 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk; w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” Oceniane wskazanie: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu,

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp: 05.01.2023].

Podsumowanie:

Przedmiotem oceny AOTMiT było pięć substancji czynnych: kapmatynib, atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab oraz nintedanib. Kapmatynib był interwencją ocenianą w ramach zasadności wydania zgody na refundację, we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET. Prezes Agencji biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości zdecydował o braku rekomendacji dla wnioskowanej

zgody, ze względu na brak wystarczających danych pozwalających ocenić efektywność i bezpieczeństwo leku, profil działań niepożądanych, wysokie koszty leku oraz dostępność na terenie kraju tańszych opcji terapeutycznych. Oceny pozostałych leków dotyczyły bardziej ogólnej, poszerzonej w stosunku do ocenianej, populacji, tj. odpowiednio: dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP po wcześniejszej chemioterapii; osób dorosłych z NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy po niepowodzeniu chemioterapii wielolekowej I linii opartej na pochodnych platyny; w terapii dorosłych pacjentów po niepowodzeniu przynajmniej 1 linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (ang. *programmed death protein 1 ligand*, PD-L1) w przynajmniej 50% komórek nowotworu; czy też w skojarzeniu z docetakselą w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.

Produkt leczniczy Tabrecta (kapmatynib) stanowi technologię komparatywną do Tepmetko. Tabrecta stosowana jest w tym samym wskazaniu – u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją METex14, po niepowodzeniu chemioterapii i/lub immunoterapii.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - inhibitory punktu kontrolnego;
 - docetaksel;
 - ramucyrumab + docetaksel;
 - dublety platyny (dla pacjentów, którzy otrzymywali inhibitory punktów kontrolnych pierwszej linii leczenia);
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - tepotynib (wytyczne NCCN wskazują tepotynib oraz kapmatynib jako terapię celowaną w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca ze zmianami prowadzącymi do pominięcia egzonu 14 w genie czynnika przejścia mezenchymalno-epitelialnego, METex14);
 - kabozantynib;
 - kryzotynib;
 - docetaksel;
 - ramucyrumab + docetaksel;
 - nintedanib + docetaksel;
 - pemetreksed;
 - pembrolizumab;
 - niwolumab;
 - atezolizumab;
 - gemcytabina;
 - paklitaksel związany z albuminami.
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 r.¹⁷ we wskazaniu: w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny, refundacji podlega docetaksel oraz związku platyny.

We wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca, obejmującym przedmiotową populację pacjentów, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego: B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45):
 - niwolumab (chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia kolejnej linii z zastosowaniem niwolumabu we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca)
 - atezolizumab (chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia kolejnej linii z zastosowaniem atezolizumabu we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca);
 - nintedanib (chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczołowym do leczenia kolejnej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, chemioimmunoterapii)).

W ramach programu lekowego w innych wskazaniach, nieobejmujących przedmiotowej populacji docelowej, refundowane są następujące substancje czynne:

- kryzotynib (B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)): rearanżacja genów ALK lub ROS1 w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii));
 - kabozatynib (B.5. Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10:C22.0); B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10:C64).
- w ramach chemioterapii:
 - docetaksel – C.19;
 - gemcytabina C.28.;
 - paklitaksel – C.47. (wytyczne NCCN 2022 wskazują na stosowanie paklitakselu związanego z albuminami; finansowana jest standardowa postać paklitakselu, paklitaksel z albuminami finansowany jest w innym wskazaniu);
 - pemetreksed – C.49.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Kapmatynib i tepotynib przeznaczone do stosowania ściśle w ocenianym wskazaniu, jakim jest NDRP ze zmianami prowadzącymi do pominięcia egzonu 14 w genie czynnika przejścia mezenchymalno-epitelialnego (METex14), które są dopuszczone przez EMA do obrotu i aktualnie rekomendowane przez amerykańskie wytyczne kliniczne NCCN – nie są finansowane w Polsce.

W Polsce finansowane są następujące opcje terapeutyczne do leczenia pacjentów z NDRP METex14:

- w programie lekowym: niwolumab, atezolizumab, nintedanib;
- w ramach chemioterapii: docetaksel; gemcytabina; paklitaksel (standardowa postać, paklitaksel z albuminami finansowany jest w innym wskazaniu); pemetreksed.

Terapie rekomendowane w wytycznych, które nie są finansowane w ocenianym wskazaniu to:

- kryzotynib (finansowany w ramach programu lekowego dla chorych z NDRP);
- kabozatynib (finansowany w ramach programów lekowych w innych wskazaniach, tj. rak wątrobowokomórkowy, rak nerki).

Dostępność finansowanych opcji terapeutycznych ustalono na podstawie EPAR i wytycznych – nie wzięto pod uwagę dodatkowych opcji, wynikających z praktyk klinicznych nieujętych w wytycznych.

¹⁷Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [dostęp: 09.01.2023]

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak płuca ogólnie ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia – nowotwór ten częściej dotyka mężczyzn niż kobiet (1,63:1, tj. 62% chorych to mężczyźni, 38% kobiety).

- Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu w związku z chorobą wynosi (YLL, wskaźnik surowy): ogółem 1828/100 tys. (1047,7/100 tys. kobiet, 2659,3/100 tys. mężczyzn).
- Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY, wskaźnik surowy): ogółem 1845,1/100 tys. (1058,0/100 tys. kobiet, 2683,7/100 tys. mężczyzn).

Dysregulacja somatyczna w MET występuje w wyniku szeregu wyspecjalizowanych mechanizmów NDRP, w tym nadekspresji, amplifikacji, mutacji i rearanżacji genów. Mutacja METex14 odgrywa kluczową rolę jako czynnik onkogenny i występuje u 3% pacjentów z NDRP.

Kapmatynib i tepotynib przeznaczone do stosowania ściśle w ocenianym wskazaniu: NDRP ze zmianami prowadzącymi do pominięcia egzonu 14 w genie czynnika przejścia mezenchymalno-epitelialnego (METex14), które są dopuszczone przez EMA do obrotu i aktualnie rekomendowane przez amerykańskie wytyczne kliniczne NCCN – nie są finansowane w Polsce.

W Polsce finansowane są następujące opcje terapeutyczne do leczenia pacjentów z NDRP METex14:

- w programie lekowym: niwolumab, atezolizumab, nintedanib;
- w ramach chemioterapii: docetaksel; gemcytabina; paklitaksel (standardowa postać, paklitaksel z albuminami finansowany jest w innym wskazaniu); pemetreksed.

Dodatkowo przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą (Tabela 7). Oszacowania przeprowadzono z wykorzystaniem modelu farmakoekonomicznego przedstawionego w rozdziale 7. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji. Dodatkowo ze względu na brak komparatora (badanie jednoramienne) w badaniu rejestracyjnym VISION zdecydowano się na dobranie komparatora, będącego refundowaną opcją terapeutyczną w leczeniu NDRP – kryzotynib. Informacje dotyczące skuteczności kryzotynibu w leczeniu pacjentów z METex14 NDRP uzyskano z publikacji autorstwa A.Drilon z 2020 r.¹⁸.

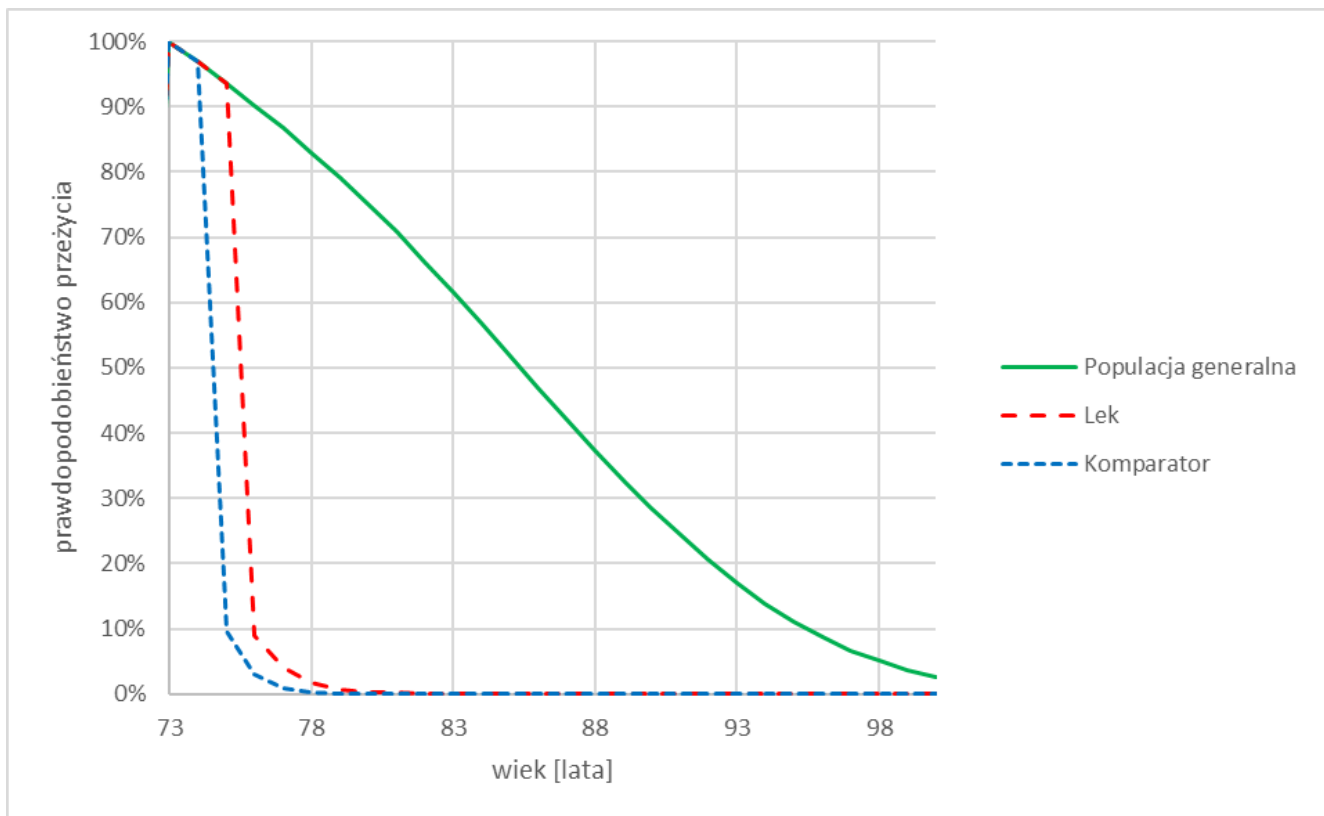
Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 14,71. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 13,41, utracone lata życia w przypadku zastosowania komparatora wyniosłyby 13,84. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby 1,3 co stanowi ok. 9% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej, dodatkowo zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji byłyby równe 0,43, co stanowi ok. 3% zyskanych lat życia w stosunku do komparatora.

Tabela 7. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	14,71	1,30	0,88
Utracone lata życia związane z chorobą	-	13,41	13,84
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	-	0,43	-
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	-	3%	-

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

¹⁸A. Drilon et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. Nature medicine, 2020, 26(1):47-51, doi.org/10.1038/s41591-019-0716-8.



Wykres 2. Wykres przedstawiający wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 03.11.2022 r. W wyszukiwaniu użyto kluczowego słowa „NSCLC”, oznaczającego niedrobnokomórkowego raka płuca. Spośród wyników wyszukiwania wybrano produkty, dla których celem molekularnym był receptor c-Met. Dodatkowo wykluczono produkty lecznicze stosowane w 1 linii leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono otrzymane wyniki wyszukiwania.

Tabela 8. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu NDRP z ukierunkowaną mutacją METex14

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje
Tepmetko	tepotyn b	Merck KGaA (MKKGY)	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	II	100%	100%	N/A*	Doustnie	-
Xa kori	kryzotynib	Pfizer Inc. (PFE)	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	III	100%	100%	08.2011	Doustnie	Planowana data zakończenia badania: 12.2013
Tabrecta	kapmatynib	Novartis AG (NVS)	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	Zatwierdzony	100%	100%	05.2020	Doustnie	Planowana data zakończenia badania: 09.2022
Rybrevant	amiwantamab	Johnson & Johnson (JNJ)	NDRP (c-Met, HGFR)	Przeciwciało monoklonalne	Zatwierdzony	100%	100%	05.2021	Dożylnie	-

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje
Cabometyx /Cometriq	kabozantynib	Exelixis, Inc. (EXEL)	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	III	46%	N/A*	N/A*	Doustnie	-
Orpathys	wolitynib	AstraZeneca PLC (AZN)	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	III	44%	23%	N/A*	Doustnie	Planowana data zakończenia badania: 11.2024
Sitravatinib	sitrawatynib	Mirati Therapeutics, Inc. (MRTX)	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	II	45%	16%	N/A*	Doustnie	-
Telisotuzumab Vedotin	telisotuzumab vedotin	AbbVie Inc. (ABBV)	NDRP (c-Met, HGFR)	Przeciwciało monoklonalne	III	46%	64%	N/A*	N/A*	-
Merestinib	merestynib	Eli Lilly and Company (LLY)	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	II	11%	N/A*	N/A*	Doustnie	-
REGN5093	REGN5093, METxMET	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (REGN)	NDRP (c-Met, HGFR)	Przeciwciało monoklonalne	I/II	11%	3%	N/A*	Dożylnie	Planowana data zakończenia badania: 10.2024
Sym015	MET mAb	Symphogen A/S	NDRP (c-Met, HGFR)	Przeciwciało monoklonalne	II	12%	N/A*	N/A*	N/A*	-
ABBV-400	ABBV-400	AbbVie Inc. (ABBV)	NDRP (c-Met, HGFR)	Przeciwciało monoklonalne	I	5%	1%	N/A*	Dożylnie	Planowana data zakończenia badania: 06.2025
EMB-01	Immuno-Oncology Program (EpimAb), EMB01	EpimAb Biotherapeutics, Inc.	NDRP (c-Met, HGFR)	Przeciwciało monoklonalne	IND**	0%	N/A*	N/A*	N/A*	-
Rilotumumab	rilotumumab	Amgen, Inc. (AMGN)	NDRP (c-Met, HGFR)	Przeciwciało monoklonalne	Zainicjowane przez badacza	0%	N/A*	N/A*	Dożylnie	-
APL-101	bezotyn b	Apolomics, Inc.	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	Rozwój poza Stanami Zjednoczonymi	0%	N/A*	N/A*	Doustnie	-
Ningetin b	tosylan ningetynibu	HEC Pharm	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	Rozwój poza Stanami Zjednoczonymi	0%	N/A*	N/A*	Doustnie	-
Glumetinib	Glumetin b	Shanghai HaiHe Pharmaceutical Co., Ltd.	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	Rozwój poza Stanami Zjednoczonymi	0%	N/A*	N/A*	Doustnie	-
C-Met/EGFR Bispecific ADC	Koniugat c-Met/EGFR z przeciwciałem bipeptydowym	Sorrento Therapeutics, Inc. (SRNE)	NDRP (c-Met, HGFR)	Przeciwciało monoklonalne	Zawieszono	0%	N/A*	N/A*	N/A*	-
MP0250	MP-0250	Molecular Partners AG (MOLN)	NDRP (c-Met, HGFR)	Białko	Rozwój poza Stanami Zjednoczonymi	0%	N/A*	N/A*	Dożylnie	Planowana data zakończenia badania: 01.2021

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje
Emibetuzumab	emibetuzumab	Eli Lilly and Company (LLY)	NDRP (c-Met, HGFR)	Przeciwciało monoklonalne	Zawieszono	0%	N/A*	N/A*	Dożylnie	-
MRX34	miR-34 mimic	Synlogic, Inc. (SYBX)	NDRP (c-Met, HGFR)	Kwas nukleinowy	Zawieszono	0%	N/A*	N/A*	Dożylnie	-
SAR125844	SAR-125844	Sanofi (SNY)	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	Zawieszono	0%	N/A*	N/A*	Dożylnie	-
MetMAb	onartuzumab	Roche Holding AG (RHHBY)	NDRP (c-Met, HGFR)	Przeciwciało monoklonalne	Zawieszono	0%	N/A*	N/A*	Dożylnie	-
Glesatin b	glezatyn b	Mirati Therapeutics, Inc. (MRTX)	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	Zawieszono	0%	N/A*	N/A*	Doustnie	-
Ficlatuzumab	ficlatuzumab	AVEO Pharmaceuticals, Inc. (AVEO)	NDRP (c-Met, HGFR)	Przeciwciało monoklonalne	Zawieszono	0%	N/A*	N/A*	Dożylnie	-
Foretin b	foretynib	Exelixis, Inc. (EXEL)	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	Zawieszono	0%	N/A*	N/A*	Doustnie	-
Tivantinib	ARQ 197	ArQule, Inc. (ARQL)	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	Zawieszono	0%	N/A*	N/A*	Doustnie	-

N/A* – not applicable (nie dotyczy);

IND** – investigational new drug (badanie nowego leku).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Biomedtracker [dostęp: 03.11.2022].

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc (ICD-10: C.34) z 2020 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025, 2030, 2035 i 2040 z bazy Globocan oraz danych dotyczących zachorowań w latach 2014–2019 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów). Dane dotyczyły kobiet oraz mężczyzn w wieku 20–85+ lat.

Tabela 9. Zachorowania na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc w latach 2014 – 2019

Płeć	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Kobiety	7 322	7 503	7 729	7 746	7 800	8 468
Mężczyźni	14 680	14 459	14 465	13 796	13 422	13 801
Łącznie	22 002	21 962	22 194	21 542	21 222	22 269

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 30.09.2022].

Tabela 10. Prognozowana zapadalność na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc w latach: 2020, 2025, 2030, 2035, 2040

Płeć	2020	2025	2030	2035	2040
Kobiety	11 231	11 870	12 328	12 645	12 920
Mężczyźni	18 277	19 918	21 365	22 696	23 990
Łącznie	29 508	31 789	33 693	35 341	36 911

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Globocan: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp: 30.09.2022].

Według danych zawartych w EPAR Tepmetko niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi ok. 85% wszystkich raków płuca. Odsetek pacjentów, u których diagnozuje się IV stopień zaawansowania NDRP w momencie rozpoznania wynosi od 47% do 55%. Mutacje prowadzące do pominięcia eksonu 14 genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego występują w około 3% przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca.

Wyznaczono funkcje liniowe i wielomianowe 2., 3. i 4. stopnia, a następnie zdecydowano dobrać do ekstrapolacji danych z KRN i interpolacji z bazy Globocan te, które charakteryzowały się najlepszym dopasowaniem do danych. W ramach ekstrapolacji danych KRN wybrano funkcję liniową, ze względu na zgodność z trendami występującymi w danej populacji. W ramach interpolacji danych z Globocan najlepszym dopasowaniem wykazała się funkcja wielomianowa stopnia 4, dla której współczynnik R^2 osiągnął wartość najbliższą wartości 1. Wyznaczone funkcje posłużyły do przeprowadzenia odpowiednio interpolacji i ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na NDRP na lata 2022–2025 na podstawie dostępnych danych prognozowanych (Globocan) i historycznych (KRN). Pozyskane wyniki pozwoliły na dokonanie oszacowania dotyczącego liczby nowych zachorowań na NDRP z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego. Wyniki oszacowań przedstawiają poniższe tabele (Tabela 10 i Tabela 11).

Tabela 11. Liczba nowych zachorowań na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP)

Baza \ Rok	2022	2023	2024	2025
KRN	22 362	22 461	22 560	22 659
Globocan	30 477	30 933	31 371	31 792

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 12. Liczba nowych zachorowań na NDRP z mutacjami METex14

Baza \ Rok	2022	2023	2024	2025
KRN	291	292	293	295
Globocan	396	402	408	413

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Szacowanie wnioskowanej populacji docelowej, tj. nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET zostało przedstawione w raporcie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach oceny zasadności wydania zgody na refundację produktu leczniczego Tabrecta o substancji czynnej kapmatynib. Eksperti kliniczni oszacowali, iż populacja docelowa wynosić będzie od 100 do 150 chorych rocznie¹⁹. Oszacowana przez ekspertów populacja została przyjęta jako wariant minimalny obliczeń, tak więc dolna granica zakresu nowych przypadków rocznie oraz minimalna liczba osób kwalifikujących się do leczenia teponitybem będzie równa 100.

Wykonane obliczenia posłużyły do określenia liczby nowych przypadków rocznie w latach 2024 i 2025. Za dolną granicę przedziału przyjęto najniższą liczebność oszacowaną przez ekspertów, a górną najwyższą liczebność oszacowaną na podstawie bazy Globocan (413 osób, po zaokrągleniu 410). Oszacowania obarczone są niepewnością związaną m.in z odsetkiem pacjentów teoretycznie kwalifikujących się do leczenia, którzy w rzeczywistości otrzymają ocenianą technologię. W analizie nie uwzględniono, że oceniana technologia stosowana będzie dopiero w drugiej lub dalszych liniach leczenia. Powyższe oszacowania można traktować jako maksymalny wariant populacji docelowej. W wariantcie maksymalnym przyjęto średnią z wartości zaokrąglonych (255 pacjentów, po zaokrągleniu 260). Ostatecznie liczbę nowych przypadków rocznie w latach 2024 i 2025 w wariantcie maksymalnym szacuje się na 260 pacjentów (100–410).

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Tepmetko leczenie należy kontynuować, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. W badaniu VISION mediana PFS wynosiła 10,8 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 16 miesięcy) – należy więc spodziewać się kumulacji pacjentów kwalifikujących się do terapii lekiem Tepmetko w kolejnym roku.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 260 (100–410; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 260 (100–410; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 340 (140–540; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w pierwszym roku: 130 (50–210; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w drugim roku: 340 (140–540; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków NDRP z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego oszacowana została na 260 (100–410) osób rocznie.

Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 10,8 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 16 miesięcy). W związku z tym należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 130 (50–210) osobo-lat. W trakcie drugiego roku (ok. 16 miesiąca) przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 340 (140–540) osobo-lat.

Przedstawione obliczenia nie biorą pod uwagę, że lek Tepmetko stosowany będzie w drugiej lub kolejnych liniach leczenia. Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

Eksperti kliniczni oszacowali, iż populacja docelowa wynosić będzie 100–150 chorych rocznie. Oszacowana przez ekspertów populacja została przyjęta jako wariant minimalny obliczeń.

¹⁹Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację Tabrecta (capmatynib) we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET*, Nr: OT.4311.12.2020, 05.08.2020, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/158/RPT/158_ot.4311.12.2020_tabrecta_capmatynib_ndrp_del14met_bip.pdf [dostęp: 25.10.2022].

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących tepotynibu/Tepmetko we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją METex14, po niepowodzeniu terapii opartej na związkach platyny i/lub immunoterapii, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 27.09.2022 roku, zaktualizowano w dniu 05.01.2023 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.2. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Osoby dorosłe z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	tepotyn b/Tepmetko	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono badań z randomizacją, jedynie badanie jednoramienne VISION. Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>Jednoramienne VISION <u>Źródło finansowania:</u> EMD Serono Research & Development Institute, Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – wielośrodkowe; – metoda otwartej próby; – hipoteza statystyczna: celem badania jest opracowanie ORR w oparciu o niezależny komitet weryfikacyjny (ang. <i>Independent review committee</i>, IRC) w zakresie 40–50% z dolną granicą odpowiadającego mu dokładnego, dwustronnego 95% CI (wg Clopper – Pearson'a) powyżej 20%. – okres obserwacji: data rozpoczęcia badania: 13.09.2016 r. data zakończenia badania: 20.02.2025 r.; mediana czasu leczenia: 27,6 tygodnia. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Kobiety i mężczyźni ≥ 18 lat (lub osiągnięta pełnoletniość zgodnie z lokalnymi prawami i przepisami, jeśli pełnoletniość wynosi >18 lat, tj. ≥ 20 lat w Japonii). – Histologicznie potwierdzony zaawansowany NDRP (miejscowo lub z przerzutami) (wszystkie typy, w tym płaskonabłonkowy). – Pacjenci wcześniej nieleczeni lub pacjenci, u których nie zastosowano więcej niż 2 linii leczenia; – Pacjenci z mutacjami MET: <ul style="list-style-type: none"> ○ METex14 (u tych pacjentów wymagana była wystarczająca liczba tkanek guza lub osocza, w celu przeprowadzenia dodatkowych badań); ○ amplifikacja MET (określona dodatnim wynikiem biopsji laboratorium lub testem o odpowiednim statusie regulacyjnym). – Podpisana pisemna zgoda uczestnika lub opiekuna prawnego przed każdą procedurą przesiewową. – Choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. – Ocena sprawności ECOG ≤ 1. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Pacjenci z mutacjami aktywującymi EGFR, którzy są wrażliwi na leczenie anty-EGFR. – Pacjenci z rearanzacją ALK, którzy są wrażliwi na leczenie anty-ALK. – Wcześniejsza chemioterapia, terapia biologiczna, radioterapia terapia hormonalna stosowana w leczeniu przeciwnowotworowym, terapia ukierunkowana lub inna badana terapię przeciwnowotworowa (z wyjątkiem radioterapii ogniskowej) w ciągu 21 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. – Pacjenci z objawowymi przerzutami do mózgu, którzy byli niestabilni neurologicznie lub wymagali zwiększenia dawki steroidów w ciągu 2 tygodni, lub byli leczeni radioterapeutycznie/z użyciem metody „<i>gamma knife</i>” w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia, lub zastosowali inne leczenie wstępne z powodu przerzutów do mózgu w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia. Uczestnicy z karcynomatozą opon mózgowych nie byli uprawnieni do wzięcia udziału w badaniu. – Jakakolwiek nierozwiązana toksyczność 2 lub wyższego stopnia zgodnie z normą NCI (ang. <i>National Cancer Institute</i>). – Konieczność przetoczenia krwi w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki leku. – Zaburzenia hematologiczne oraz w funkcjonowaniu wątroby, serca i nerek. – Wcześniejsze leczenie innymi lekami ukierunkowanymi na wątrobowy czynnik wzrostu – szlak MET (ang. <i>Hepatocyte Growth Factor c(HGF/c)-Met pathway</i>). – Niestabilizowane nadciśnienie tętnicze, pomimo zastosowanego standardowego leczenia. – Nowotwór inny niż niedrobnokomórkowy rak płuca w przeszłości lub obecnie (z wyjątkiem leczonego nieczerniakowego raka skóry, raka in situ szyjki macicy lub innego nowotworu skutecznie leczonego i bez oznak choroby przez co najmniej 5 lat). 	<p><u>Interwencja:</u> Tepotyrib 225 mg w postaci powlekanych tabletek. Zalecana dawka to 450 mg tepotyribu (2 tabletki) przyjmowanie raz na dobę. Leczenie należy kontynuować, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna.</p> <p><u>Komparator:</u> Brak (badanie jednoramienne).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Obiektywna odpowiedź (ang. <i>Objective response</i>, OR) – zdefiniowana jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali potwierdzoną całkowitą odpowiedź na leczenie lub częściową odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Potwierdzenie to ocena guza po upływie co najmniej 4 tygodni (28 dni) od oceny guza, która początkowo wskazywała na całkowitą lub częściową odpowiedź. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>Duration of response</i>, DoR) wg IRC – zdefiniowany jako czas od całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie do pierwszej daty udokumentowanej progresji choroby lub śmierci. – DoR według badacza. – Obiektywna kontrola choroby wg IRC. – Obiektywna kontrola choroby wg badacza. – Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS) wg IRC – zdefiniowany jako okres od podania pierwszej dawki leku do progresji choroby lub śmierci. – PFS wg badacza. – Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) –

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> - Historia medyczna trudności w polykaniu, złego wchłaniania lub innych przewlekłych chorób przewodu pokarmowego lub warunków, które mogą utrudniać stosowanie i/lub wchłanianie testowanego produktu leczniczego. - Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 28 dni od rozpoczęcia leczenia w badaniu. - Znany, dodatni wyn k testu na HIV; aktywna infekcja wirusem zapalenia wątroby typu B lub typu C. - Nadużywanie substancji, aktywne zakażenie, inne ostre lub przewlekłe stany medyczne/psychiatryczne albo nieprawidłowości laboratoryjne, które mogłyby zwiększyć ryzyko związane z udziałem w badaniu według uznania badacza. - Pacjent ze stwierdzoną nadwrażliwością na którykolwiek ze składników leku. 		<ul style="list-style-type: none"> - zdefiniowany jako okres od podania pierwszej dawki do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny. - Jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>, HRQoL) – zdefiniowana jako stan pełnego dobrobytu; - Bezpieczeństwo.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: EPAR Tepmetko.

Główne badanie rejestracyjne VISION, NCT02864992

Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Tepmetko to badanie wielośrodkowe, prowadzone w jednej grupie i metodą otwartej próby z udziałem dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami pomijającymi METex14.

Stan sprawności pacjentów według klasyfikacji Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) wynosił od 0 do 1 i nie byli oni wcześniej leczeni lub nastąpiła u nich progresja choroby w trakcie wcześniejszych (maksymalnie 2) linii terapii ogólnoustrojowych. Dopuszczono stabilnych neurologicznie pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. Wykluczono pacjentów z mutacjami aktywującymi receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub kinazę chłoniaka anaplastycznego (ALK). Pacjenci otrzymywali tepotynib jako leczenie pierwszej linii (50%), drugiej linii (32%) lub późniejszej linii (18%).

Do badania włączono 275 pacjentów, których leczono produktem Tepmetko w monoterapii w dawce 450 mg tepotynibu raz na dobę do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnego działania toksycznego. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6,67 miesiąca (zakres 0,03 do 50,60).

Badanie było wielokohortowe: kohortę A stanowili pacjenci z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji METex14 niezależnie od obecności amplifikacji genu MET; kohortę B stanowili pacjenci posiadający dodatni wynik amplifikacji genu MET i ujemny wynik testu na obecność mutacji METex14; kohorta C została dodana w marcu 2019 roku i byli to pacjenci z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji METex14, którzy zostali dodani w celu rozszerzenia populacji chorych z tą mutacją.

Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby w badanej populacji były następujące: mediana wieku pacjentów, którzy otrzymywali tepotynib jako leczenie drugiej lub późniejszej linii (n = 138), wynosiła 71 lat (zakres 41 do 89), 51% to kobiety, a 49% mężczyźni. Większość pacjentów była rasy białej (55%), następnie azjatyckiej (38%) oraz nigdy nie paliła tytoniu (54%) lub była byłymi palaczami (29%). Większość pacjentów była w wieku ≥65 lat (75%) i 36% pacjentów było w wieku ≥75 lat. U większości pacjentów (96%) choroba była w stadium IV, u 80% rozpoznano gruczolakoraka w badaniu histologicznym. U trzynastu procent pacjentów występowały stabilne przerzuty do mózgu. Osiemdziesiąt sześć procent pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie przeciwnowotworowe oparte na związkach platyny, a 53% pacjentów było poddanych przeciwnowotworowemu leczeniu immunologicznemu, w tym 37% pacjentów, którzy otrzymywali immunoterapię w monoterapii. Pomijanie w METex14 było oznaczone prospektywnie poprzez badania tkanki guza u 43% pacjentów oraz badania osocza u 36% pacjentów; 21% pacjentów uzyskało wynik dodatni na podstawie obu metod.

Poziom dowodów naukowych oceniono na F (badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej. Badania obserwacyjne opisowe – opisy przypadków).

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 15. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących tepotyribu

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Tak	A Phase II Single-arm Trial to Investigate Tepotinib in Advanced (Locally Advanced or Metastatic) Non-small Cell Lung Cancer with METex14 Skipping Alterations or MET Amplification (VISION) NCT02864992	II	Aktywny, nie rekrutuje	Druga lub kolejna	13.09.2016	16.05.2022	20.02.2025	337	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02864992?term=tepotinib&cond=NSCLC+Stage+IV&draw=2&rank=1	29.05.2020 ^a 30.06.2022 ^b 06.04.2022 ^c
BD*	A Phase 1/2 Open-Label Study To Determine a Central Nervous System (CNS) Dose and Schedule Of Tepotinib Alone Or In Combination With Other Relevant Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) In Adult Participants With MET-Driven NSCLC NCT04739358	I/II	Rekrutuje	Kolejna	25.05.2022	30.06.2025	31.06.2027	65	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04739358?term=tepotinib&cond=NSCLC&draw=2&rank=1	Brak
Nie	A Phase II, Two-arm Study to Investigate Tepotinib Combined with Osimertinib in MET Amplified, Advanced or Metastatic NSCLC Harboring Activating EGFR Mutations and Having Acquired Resistance to Prior Osimertinib Therapy (INSIGHT 2) NCT03940703	II	Aktywne, nie rekrutuje	Druga lub kolejna	19.09.2019	20.10.2022	30.03.2023	120	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03940703?term=tepotinib&cond=NSCLC&draw=2&rank=3	17.12.2021 ^d
Nie	A Phase Ib/II Multicenter, Randomized, Open Label Trial to Compare Tepotin b (MSC2156119J) Combined with Gefitinib Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment in Subjects with MET Positive, Locally Advanced or Metastatic	Ib/II	Zakończone	Druga	23.12.2013	12.12.2017	14.11.2021	88	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01982955?term=tepotinib&cond=NSCLC&draw=2&rank=4	29.05.2020 ^e

	NSCLC Harboring EGFR Mutation and Having Acquired Resistance to Prior EGFR-TKI Therapy (INSIGHT) NCT01982955									
BD*	Phase I, Open-label, Single Sequence, Two-Period Study to Evaluate the Effect of Tepotinib on P-Glycoprotein by Investigating the Pharmacokinetics of the P-Glycoprotein Probe Substrate Dabigatran Etexilate in Healthy Subjects NCT03492437	I	Zakończono	Brak (zdrowi ochotnicy)	17.05.2018	27.08.2018	27.08.2018	20	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03492437?term=tepotinib&cond=NSCLC&draw=2&rank=5	Brak
BD*	Phase I, Open-label, Three-Period Crossover Study to Investigate the Effect of a Proton Pump Inhibitor (Omeprazole) on the Pharmacokinetics of Tepotinib in Healthy Subjects NCT03531762	I	Zakończono	Brak (zdrowi ochotnicy)	14.05.2018	02.07.2018	02.07.2018	12	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531762?term=tepotinib&cond=NSCLC&draw=2&rank=6	Brak

^a Park PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, Mazieres J, Viteri S, Senellart H, Van Meerbeeck J, Raskin J, Reinmuth N, Conte P, Kowalski D, Cho BC, Patel JD, Horn L, Griesinger F, Han JY, Kim YC, Chang GC, Tsai CL, Yang JC, Chen YM, Smit EF, van der Wekken AJ, Kato T, Juraeva D, Stroh C, Bruns R, Straub J, John A, Scheele J, Heymach JV, Le X. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):931-943.

^b Xiong W, Hietala SF, Nyberg J, Papasouliotis O, John A, Berghoff K, Goteti K, Dong J, Girard P, Venkatakrisnan K, Strotmann R. Exposure-response analyses for the MET inhibitor tepotinib including patients in the pivotal VISION trial: support for dosage recommendations. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2022 Jul;90(1):53-69.

^c Xiong W, Papasouliotis O, Jonsson EN, Strotmann R, Girard P. Population pharmacokinetic analysis of tepotinib, an oral MET kinase inhibitor, including data from the VISION study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2022 May;89(5):655-669.

^d F Smit E, Dooms C, Raskin J, Nadal E, Tho LM, Le X, Mazieres J, S Hin H, Morise M, W Zhu V, Tan D, H Holmberg K, Ellers-Lenz B, Adrian S, Brutlach S, Schumacher KM, Karachaliou N, Wu YL. INSIGHT 2: a phase II study of tepotinib plus osimertinib in MET-amplified NSCLC and first-line osimertinib resistance. *Future Oncol.* 2022 Mar;18(9):1039-1054.

^e Wu YL, Cheng Y, Zhou J, Lu S, Zhang Y, Zhao J, Kim DW, Soo RA, Kim SW, Pan H, Chen YM, Chian CF, Liu X, Tan DSW, Bruns R, Straub J, John A, Scheele J, Park K, Yang JC; INSIGHT Investigators. Tepotinib plus gefitinib in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer with MET overexpression or MET amplification and acquired resistance to previous EGFR inhibitor (INSIGHT study): an open-label, phase 1b/2, multicentre, randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2020 Nov;8(11):1132-1143.

*BD – brak danych.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 23.09.2022].

Podsumowanie:

Badanie NCT02864992 stanowi badanie rejestracyjne (VISION) dla leku Tepmetko i jest szerzej opisane w niniejszym raporcie. Pięć z odnalezionych i zaprezentowanych badań, tj. NCT04739358, NCT03940703, NCT01982955, NCT03492437, NCT03531762, dotyczy oceny skuteczności lub aktywności przeciwnowotworowej, bezpieczeństwa i tolerancji substancji tepotybin.

5.4 Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Ocenę jakości badań przeprowadzono z wykorzystaniem skali NICE do oceny badań jednoramiennych. Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

Tabela 16. Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	TAK
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK

Podsumowanie:

Jakość badania VISION (na podstawie dokumentu EPAR) oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 8/8 pkt. Należy uwzględnić brak komparatora w badaniu, co ogranicza możliwości wiarygodnego wnioskowania.

5.4.2. Opis komparatora

Badanie VISION jest badaniem jednoramiennym – nie zastosowano komparatora.

EPAR Tepmetko podaje, że najczęstszymi schematami w pierwszej i drugiej linii terapii są te, oparte na chemioterapii na bazie platyny oraz immunoterapii na bazie inhibitorów punktów kontrolnych. W pierwszej linii leczenia stosowana jest chemioterapia dwoma lekami cytotoksycznymi w skojarzeniu, tzw. dubletami, zawierającymi platynę z/bez immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych. Opcje terapeutyczne drugiej linii leczenia to zwykle immunoterapia za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych oraz chemioterapia taksanami (docetaksel, docetaksel z ramucirumabem) lub chemioterapia dwuskładnikowa zawierająca platynę (jeśli nie została podana w pierwszej linii leczenia).

Wytyczne PTOK 2021 wskazują, że wybór metody leczenia systemowego zależy od typu histologicznego (raki niepłaskonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy), cech molekularnych nowotworu i wskazań rejestracyjnych. Wartość leków ukierunkowanych na inne niż mutacje EGFR cele molekularne (np. nieprawidłowości genów RET, MET, BRAF, HER2, NTRK i KRAS) jest obecnie oceniana w badaniach klinicznych. Niektóre spośród ocenianych leków uzyskały rejestrację, ale nie są obecnie refundowane w Polsce. Jednak wytyczne nie wskazują schematu leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją METex14.

Wytyczne ESMO wskazują, że wcześniejsze badania ukierunkowane na zwalczanie nadekspresji MET (np. onartuzumab lub tywantynib) zakończyły się niepowodzeniem. Jednak teraz związek między ekspresją a genomiką jest znacznie lepiej rozumiany. Mutacja METex14 jest jednym z dwóch wariantów mutacji, które odgrywają istotną rolę jako czynniki onkogenne w NDRP. Wytyczne ESMO 2020 podają, że leczenie NDRP z mutacją METex14 może odbywać się z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) tj. kryzotynib, kapmatynib, kabozantynib.

Według wytycznych ASCO 2022 pacjenci z nieprawidłowościami MET innymi niż mutacja METex14 powinni sięgnąć po standardowy schemat leczenia, zgodny z wytycznymi dotyczącymi leczenia NDRP bez mutacji kierunkowych. Pacjenci z mutacją METex14, którzy w pierwszej linii leczenia zastosowali chemioterapię lub immunoterapię mogą przyjąć terapię celowaną (kapmatynib lub tepotynib).

Wytyczne NCCN wskazują, że u pacjentów cierpiących na zaawansowanego NDRP z mutacją METex14 w pierwszej i kolejnej linii leczenia powinno się podać kapmatynib/kryzotynib/tepotynib.

Podsumowanie:

W badaniu rejestracyjnym Tepmetko nie zastosowano komparatora, przez co ilościowe określenie korzyści klinicznych leczenia jak i rozróżnienie efektu stosowania leku od naturalnego przebiegu choroby jest niemożliwe.

5.4.3. Opis punktów końcowych

Śmiertelność

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS); drugorzędowy punkt końcowy – definiowany jako odstęp między datą podania pierwszej dawki, a datą zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Jakość życia

Jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL); drugorzędowy punkt końcowy – zdefiniowana jako stan pełnego dobrobytu fizycznego, psychicznego i społecznego, a nie tylko nieobecność choroby. Są to wyniki zgłaszane przez pacjentów w badaniu.

Wyleczenie

Brak punktów końcowych związanych z wyleczeniem; całkowita odpowiedź na leczenie była składową OR.

Zastępcze punkty końcowe

Odpowiedź obiektywna (ang. *objective response*, OR); pierwszorzędowy punkt końcowy – zdefiniowana przez niezależną komisję do spraw przeglądu (ang. *Independent Review Committee*, IRC) jako potwierdzona odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR) lub odpowiedź częściowa ang. *partial response*, PR) na leczenie, na podstawie RECIST 1.1.

Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR); drugorzędowy punkt końcowy – jest definiowany przez IRC jako czas od pierwszej dokumentacji odpowiedzi do momentu pierwszego udokumentowanego potwierdzenia postępującej choroby lub zgonu.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS); drugorzędowy punkt końcowy – definiowany przez IRC jako odstęp między datą pierwszej podanej dawki leku i datą progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Bezpieczeństwo

Odsetek pacjentów z jakimkolwiek (poważnym) zdarzeniem niepożądanym.

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Nie dotyczy

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie jednoramienne – brak komparatora;
- Badanie prowadzone metodą otwartej próby, bez randomizacji;
- Pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź obiektywna, a przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby były drugorzędowymi punktami końcowymi;
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu – badanie wciąż trwa.

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Głównym ograniczeniem jest brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym – uniemożliwia to obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego. Oszacowania oparte na porównaniu z historyczną grupą kontrolną lub historią naturalną choroby nie byłyby wiarygodne z uwagi na brak dobrej jakości danych odnoszących się ściśle do populacji ze wskazania leku Tepmetko (pacjentów chorujących na zaawansowanego NDRP z mutacją METex14).

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Badanie rejestracyjne VISION było badaniem jednoramiennym bez grupy kontrolnej i pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE (8/8 pkt), wnioskowanie na jego podstawie o skuteczności leczenia preparatem Tepmetko jest obarczone wysoką niepewnością z uwagi na brak komparatora. Oszacowanie względnego efektu leczenia jest niemożliwe bez odniesienia wyników badania chociażby do danych historycznych

lub porównania ich z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwoliłyby na uzyskanie dowodów o wiarygodności porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

EMA w dniu 20.06.2022 r. wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Tabrecta (kapmatynib). Produkty lecznicze Tepmetko oraz Tabrecta dopuszczone są do stosowania w jednakowych wskazaniach.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Skuteczność tepotyningu oceniano w prowadzonym w jednej grupie, otwartym, wielośrodkowym badaniu (VISION) z udziałem dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami pomijającymi METex14.

Główną miarą oceny skuteczności leczenia był wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) definiowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR) w ocenie BICR (ang. *Blinded Independent Central Review*) zgodnie z kryteriami RECIST v1.1. Dodatkowe miary oceny skuteczności leczenia obejmowały czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR), przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) i przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności była potwierdzona odpowiedź obiektywna (odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa) zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w nowotworach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST v1.1), oceniana przez niezależną komisję ds. oceny. Dodatkowe kryteria skuteczności obejmowały czas trwania odpowiedzi i czas przeżycia bez progresji oceniane przez niezależną komisję ds. oceny, jak również całkowity czas przeżycia.

Analiza przeżycia

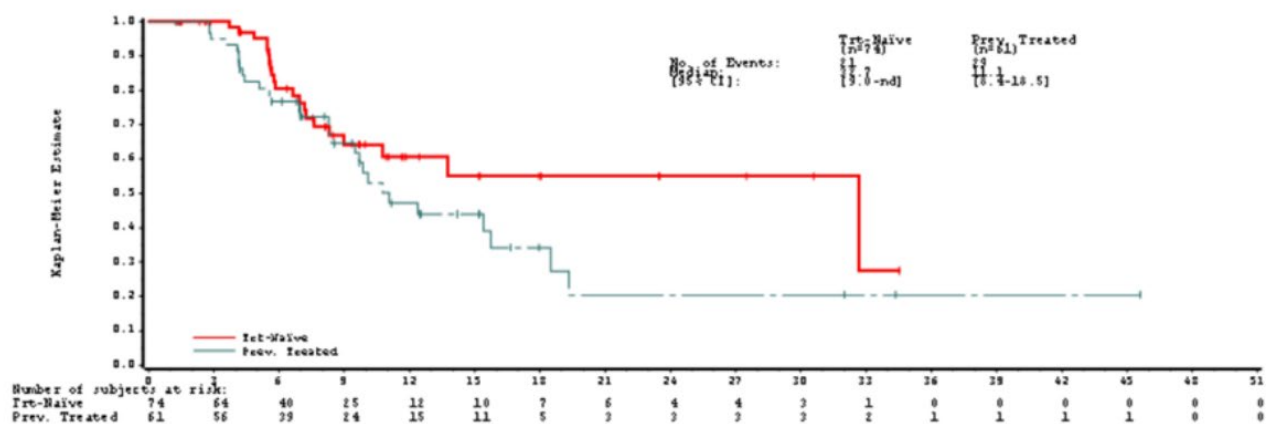
Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Tepmetko, przeżycie całkowite – OS zostało wybrane jako drugorzędowy punkt końcowy. Mediana OS w kohorcie A+C (95% CI) wyniosła 19,7 miesiąca (15,6; 22,1).

Analiza jakości życia

Wstępne dane dotyczące jakości życia, pochodzą z doniesień z ASCO Annual Meeting I z 2020 r. autorstwa Paik i in. z 2020 r.²⁰ i zostały zgromadzone w badaniu VISION za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13. Kwestionariusze wypełniano na początku badania (ang. *baseline*, BL) oraz co 6 tygodni (ang. *every 6 weeks*, Wk). Większość objawów u pacjentów z zaawansowanym NDRP była umiarkowana. W przypadku objawów QLQ-LC13 średnie zmiany punktacji względem punktu początkowego wykazały znaczną poprawę w zakresie kaszlu, z medianą 2,8 miesiąca i liczbową poprawą duszności (-2,3 dla Wk 12) i bólu w klatce piersiowej (-4,2 dla Wk 12). Wartości QLQ-C30 pozostawały stabilne podczas leczenia, podobnie jak wyniki EQ-5D-5L (ang. *visual analogue scale*, VAS, wizualna skala analogowa) (wyższe = lepsze): średnia (odchylenie standardowe, SD) zmiana w skali BL w Wk 6 wyniosła 6, a zmiana skali BL w Wk 12 wyniosła 5.

Analiza zastępczych punktów końcowych

Zgodnie z informacjami podanymi w EPAR, ORR został wybrany jako pierwszorzędowy punkt końcowy i jest uważany za najbardziej istotny wskaźnik korzyści klinicznej u pacjentów z badaniem jednoramiennego, ponieważ bezpośrednie miary korzyści tj.: PFS, OS są trudne do interpretacji bez kontroli wewnętrznej. Jednak bez względu na projekt badania oraz niepewność, co do znaczenia ORR jako kryterium powodzenia, wyniki ocenia się bez odniesienia do tego kryterium.



²⁰ Paik 2020; https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9575 [dostęp: 28.09.2022].

Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera, wskazująca czas trwania odpowiedzi po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym, niezależna ocena, kohorta VISION A + C, SAF (ang. *safety analysis sets*) – 01.11.2020 r.

Źródło: EPAR Tepmetko https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepmetko-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 3.11.2022].

W pierwotnym zestawie danych ORR wynosił 45% (zgodnie z założoną hipotezą), a mediana DoR wynosiła 11 miesięcy u 146 pacjentów. W aktualizacji danych (01.02.2021 r.) wykazano, że dla 152 pacjentów (69 w pierwszej linii leczenia, 83 w drugiej lub kolejnej linii leczenia) z kohorty A, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę tepotyribu, mediana DoR wyniosła 15 miesięcy, a ORR 47% (51% u pacjentów w pierwszej linii leczenia, 43% u pacjentów w drugiej lub kolejnej linii leczenia). Dla kohorty C (SAF – 01.11.2020 r.) liczącej 123 pacjentów, ORR wyniósł 52% (57% dla pacjentów w pierwszej linii leczenia oraz 46% dla pacjentów w drugiej i kolejnej linii leczenia) z medianą DoR wynoszącą 11 miesięcy. Zaktualizowane i niezależne dane potwierdzają wstępne wyniki, a wnioskodawca przedstawia łącznie: 275 pacjentów z sumą ORR wynoszącą 49,1% (95% CI: 45, 55), w tym 138 pacjentów w drugiej lub kolejnej linii leczenia z ORR wynoszącą 44,2% (95% CI: 36; 53).

Wyniki dotyczące skuteczności leczenia podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki badania VISION (data odcięcia: 01.02.2021)

Punkty końcowe (Kohorta A + C)	Każda linia terapii
ORR ^a n [%] (95% CI) ^b	135 [49,1] (43,0; 55,2)
mDoR ^c [miesiące] wg IRC mediana (95% CI)	13,8 (9,9; 19,4)
mPFS ^c [miesiące] wg IRC mediana (95% CI) ^d	10,8 (8,5; 12,4)
mOS ^c [miesiące] mediana (95% CI) ^d	19,7 (15,6; 22,1)

^a Potwierdzona odpowiedź całkowita lub częściowa;

^b 95% dokładności CI, przy użyciu metody Clopper'a-Pearson'a;

^c Szacowanie limitów produktu leczniczego (Kaplan-Meier);

^d 95% CI dla mediany, z użyciem metody Brookmeyer'a i Crowley'ego.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Tepmetko https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepmetko-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 14.11.2022].

W kohortach VISION A + C TEAE (ang. *treatment-emergent adverse event*, działania niepożądane związane z leczeniem) były związane z progresją choroby (10 pacjentów; 3,4%), ogólnym pogorszeniem stanu zdrowia (4 pacjentów; 1,4%), zgonem, zapaleniem płuc, posocznicą. Jedno lub więcej poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem doświadczyło 138 pacjentów (47%) w kohortach VISION A + C (pacjenci z potwierdzoną mutacją METex14).

Podsumowanie:

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu VISION nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Brak grupy kontrolnej i randomizacji znacznie ograniczają interpretację danych dot. skuteczności przedmiotowej technologii. Ograniczeniem jest również zbyt krótki okres obserwacji – badanie wciąż trwa.

Mediana OS dla kohorty A + C w momencie odcięcia danych (01.11.2020 r.), w każdej linii terapii wyniosła 19,7 miesiąca [95% CI], mediana ORR wyniosła 49,1% [95% CI], a DoR 13,8 miesiąca [95% CI].

Wstępne dane dotyczące jakości życia wykazują, że ocena ogólnego stanu zdrowia wg pacjentów utrzymuje się w czasie lub ulega poprawie w stosunku do wartości początkowych.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale opisano najważniejsze wyniki związane z bezpieczeństwem zastosowania tepotynibu na podstawie zebranych dowodów naukowych.

Zgodnie z danymi zawartymi w EPAR ogólną populację bezpieczeństwa stosowania tepotynibu stanowiło 484 pacjentów: 315 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (włączając pacjentów chorujących na NDRP z mutacjami MET), 121 chorych na raka wątrobowokomórkowego i 48 pacjentów z różnymi rodzajami guzów litych. 60% (n=291) ogólnej populacji bezpieczeństwa to pacjenci chorujący na NDRP z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wzięli udział w badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Tepmetko (badanie VISION).

Wśród ogólnej populacji bezpieczeństwa 97,9% (n=484) oraz 98,6% (n=291) populacji z badania VISION stosującej tepotynib zgłosiło wystąpienie zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent Adverse Events*, TEAE). Pacjenci zgłaszali również zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia i związane z przyjmowaniem leku (ang. *Treatment-related Treatment-emergent Adverse Events*, TR TEAE). Wystąpienie co najmniej jednego TR TEAE zaobserwowano u 90,7% populacji z badania rejestracyjnego oraz 84,9% ogólnej populacji bezpieczeństwa. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia ($\geq 20\%$ przypadków) zgłaszanych przez pacjentów badania rejestracyjnego leku Tepmetko należą: obrzęk obwodowy (65,6%), mdłości (30,2%), biegunka (27,8%), hipoalbuminemia (27,8%), zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (26,1%) oraz duszność (20,6%).

TEAE i TR TEAE ≥ 3 . stopnia dotyczyły odpowiednio 59,1% (n=286) i 28,1% (n=136) całej populacji bezpieczeństwa oraz 60,1% (n=175) i 29,6% (n=86) populacji chorych na NDRP z mutacjami METex14 z badania rejestracyjnego. Zdarzenia niepożądane >4 . stopnia powstałe w trakcie leczenia zgłosiło 3,3% pacjentów populacji bezpieczeństwa i 3,5% pacjentów z badania VISION. Ciężkie zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia tepotynibem odnotowano w 138 (47%) przypadkach wśród chorych na NDRP METex14 oraz 224 (46%) pacjentów włączonych do populacji bezpieczeństwa. Najczęściej odnotowywanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi wśród uczestników badania rejestracyjnego były: wysięk w jamie opłucnej (6,2%), progresja choroby (4,5%), zapalenie płuc (4,1%), duszność (3,4%) i ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego (3,4%).

Zdarzenie niepożądane prowadzące do dyskontynuacji leczenia wystąpiły u 69 (24%) pacjentów chorujących na NDRP METex14 oraz u 112 (23%) pacjentów włączonych do populacji bezpieczeństwa. Zgon w wyniku zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia (TEAE) nastąpił w 36 (12,4%) przypadkach w populacji badania VISION oraz 60 (12,4%) przypadkach całej populacji bezpieczeństwa. Najczęstszymi TEAE, których wynikiem był zgon pacjenta to:

- progresja choroby: 10 (3,4%) przypadków w populacji chorych na NDRP z mutacjami METex14, 28 (4,3%) przypadków w całej populacji bezpieczeństwa;
- ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego: 4 (1,4%) przypadki w populacji chorych na NDRP z mutacjami METex14, 5 (1,0%) przypadków w całej populacji bezpieczeństwa;
- zapalenie płuc: 2 (0,7%) przypadki w populacji chorych na NDRP z mutacjami METex14, 3 (0,6%) przypadki w całej populacji bezpieczeństwa;
- śmierć: 2 (0,7%) przypadki w populacji chorych na NDRP z mutacjami METex14, 2 (0,4%) przypadki w całej populacji bezpieczeństwa;
- sepsa: 2 (0,7%) przypadki w populacji chorych na NDRP z mutacjami METex14, 3 (0,6%) przypadki w całej populacji bezpieczeństwa.

Działania niepożądane wg ChPL Tepmetko:

Działania niepożądane przedstawione w ChPL Tepmetko odnoszą się do częstości występowania działań niepożądanych ze wszystkich przyczyn, zidentyfikowanych u 291 pacjentów z ekspozycją na tepotynib w zalecanej dawce w docelowym wskazaniu (niedrobnokomórkowy rak płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$ przypadków) podczas terapii tepotynibem były: obrzęk (77%); hipoalbuminemia (76%); zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (55%); zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej (ALP) (48%), aminotransferazy alaninowej (AlAT) (43%) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) (34%); nudności (30%); biegunka (28%), a także zwiększenie aktywności amylazy (23%). Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 18.

Ciężkość działań niepożądanych oceniano na podstawie wspólnych kryteriów terminologicznych dotyczących działań niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*), definiujących:

- stopień 1 – łagodne;
- stopień 2 – umiarkowane;
- stopień 3 – ciężkie;
- stopień 4 – zagrażające życiu;
- stopień 5 – zgon.

Tabela 18. Działania niepożądane leku Tepmetko wg ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości występowania*	Działania niepożądane ≥ 3 . stopnia (%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie stężenia albumin	Bardzo często	7,9
Zaburzenia serca	Wydłużenie odstępu QT	Często	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Reakcje podobne do ILD ^a	Często	0,3
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często	1,0
	Biegunka		0,3
	Zwiększenie aktywności amylazy		4,5
	Zwiększenie aktywności lipazy		4,5
	Wymioty		1,0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności ALP	Bardzo często	1,7
	Zwiększenie aktywności AlAT		4,1
	Zwiększenie aktywności AspAT		3,1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny	Bardzo często	0,3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk ^b	Bardzo często	13

*Kategorie częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$); bardzo rzadko ($<1/10000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

^aReakcje podobne do ILD obejmują: śródmiąższową chorobę płuc, zapalenie płuc, ostrą niewydolność oddechową.

^bObrzęk obejmuje: obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk uogólniony, obrzęk narządów płciowych, obrzęk twarzy, obrzęk miejscowy, obrzęk okołoczołowy, obrzęk moszny.

Źródło: ChPL Tepmetko: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tepmetko-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 28.09.2022].

Ciężkie przypadki związane z śródmiąższową chorobą płuc (ILD) wystąpiły u 4 pacjentów (1,4%), 1 przypadek zakończył się zgonem. Leczenie trwale przerwano u 5 pacjentów, a tymczasowo u 3 pacjentów. Zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT prowadziło do trwałego przerwania leczenia u 1 pacjenta i prowadziło do tymczasowego przerwania leczenia w 3,1% przypadków lub zmniejszenia dawki w 0,7% przypadków. W grupie działań niepożądanych określanymi jako obrzęk najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanim były: obrzęk obwodowy (65,6% pacjentów), następnie obrzęk (9,3%) i obrzęk uogólniony (5,8%). U 7,2% pacjentów wystąpiły obrzęki prowadzące do trwałego przerwania leczenia, u 4,5% spośród nich wystąpił obrzęk obwodowy. U 26% pacjentów tymczasowo przerwano leczenie, a u 21% pacjentów zmniejszono dawkę z powodu obrzęku. Najczęściej obrzęk obwodowy prowadził do tymczasowego przerwania leczenia i zmniejszenia dawki (odpowiednio 19% i 15%). Wystąpienie obrzęku uogólnionego prowadziło do zmniejszenia dawki u 2,7% pacjentów, do tymczasowego przerwania leczenia u 3,8% i do trwałego przerwania leczenia u 0,7%. Zwiększenie stężenia kreatyniny prowadziło do trwałego przerwania leczenia u 2 pacjentów (0,7%), do tymczasowego przerwania leczenia u 5,8% pacjentów i do zmniejszenia dawki u 3,1% pacjentów. Zwiększenia aktywności amylazy lub lipazy, zgłaszane przez badaczy jako działania niepożądane, były bezobjawowe i nie były związane z zapaleniem trzustki. U 3,1% pacjentów tymczasowo przerwano leczenie, ale nie doszło do trwałego przerwania leczenia ani do zmniejszenia dawki.

Komunikaty bezpieczeństwa dotyczące leku Tepmetko

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), na dzień 06.02.2023 r., nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Tepmetko²¹.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tepmetko oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania.

W ChPL przedstawiono Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP), który obejmuje następujące czynności: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: na żądanie Europejskiej Agencji Leków; w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS, na dzień 06.02.2023 r.) odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tepmetko²². Odnotowano 151 przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych (wg FAERS: „*This page displays the number of cases indentified for the product/reaction term of interest by Reaction. Reaction is suspected side effect, also known as adverse event or adverse drug reaction*”). Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono w 128 przypadkach, wśród których 58 było śmiertelnych. Najczęstsze zdarzenia niepożądane (>10) dotyczyły: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podawania leków (98), zaburzeń nerek i układu moczowego (31), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (27), zaburzeń w badaniach diagnostycznych (ang. *investigations*) (21), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (23), a także infekcje i infestacje (14). Powyższe zgłoszone zdarzenia niepożądane, znajdujące się w bazie FAERS odnosiły się zarówno do samodzielnego stosowania tepotynibu, jak i tepotynibu w połączeniu z innymi substancjami czynnymi: deksametazonem, pembrolizumabem i sulfametoksazolem.

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO, na dzień 06.02.2023 r., odnaleziono 245 zgłoszeń o działaniach niepożądanych²³. Najczęściej odnotowywano:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania leków (182 zgłoszenia), wśród których m. in.: obrzęk obwodowy (53), śmierć (47), progresja choroby (48), zmęczenie (19);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (29 zgłoszeń): wysięk opłucnowy (9), śródmiąższowa choroba płuc (5), zapalenie płuc (7), duszność (3) oraz kaszel (2).
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (32 zgłoszenia): biegunka (16), nudności (14), ból nadbrzusza (3) oraz zapalenie jelita grubego, zaparcia, dysfagia i krwawienie z przewodu pokarmowego (po 1 przypadku);
- zaburzeń w badaniach diagnostycznych (25 zgłoszeń): zwiększone stężenie kreatyniny (14), zwiększenie aktywności ALP, AIAT, AspAT, zwiększenie poziomu glukozy, mocznika we krwi, nieprawidłowości lub zwiększone parametry prób wątrobowych, nieprawidłowości w badaniach panelu nerkowego, nieprawidłowości w pH płynu ustrojowego, małopłytkowość i zwiększenie masy ciała (1-2 przypadki).

W bazie EudraVigilance, na dzień 06.02.2023 r. odnotowano zgłoszenia dotyczące stosowania leku Tepmetko u 17 pacjentów²⁴. Wszystkie, z wyjątkiem jednego (dotyczącego zaburzeń w obrębie skóry i tkanki podskórnej) działania niepożądane zidentyfikowano jako ciężkie. Odnotowane działania niepożądane dotyczyły: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podawania leków (6); zaburzeń nerek i układu moczowego (4); zaburzeń żołądkowo-jelitowych (4); zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (4); zaburzeń układu nerwowego (3); infekcji i infestacji (2); zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (2); nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) (2); zaburzeń krwi i układu limfatycznego (2); zaburzeń metabolizmu i odżywiania (1); zaburzeń naczyniowych (1) i zaburzeń w gałce ocznej (1).

²¹URPL <http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa> [dostęp: 06.02.2023].

²²FDA Adverse Event Reporting System <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 06.02.2023].

²³WHO VigiAccess Database, <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 06.02.2023].

²⁴Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 06.02.2023].

Podsumowanie:

Ocena bezpieczeństwa stosowania leku Tepmetko w niniejszym raporcie została przedstawiona na podstawie danych pozyskanych z European Public Assessment Report (EPAR) produktu leczniczego Tepmetko. Zgodnie z danymi zawartymi w EPAR ogólną populację bezpieczeństwa stosowania tepotynibu stanowiło 484 pacjentów. 60% (n=291) ogólnej populacji bezpieczeństwa to pacjenci chorujący na NDRP z mutacjami METex14, którzy wzięli udział w badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Tepmetko (VISION).

Ocena bezpieczeństwa w EPAR wskazała, iż 98,6% populacji z badania VISION stosującej tepotynib zgłosiło wystąpienie zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia oraz 90,7% doświadczyło zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia i związanych z przyjmowaniem leku. Ciężkie zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia odnotowano u 47% chorych na NDRP METex14 uczestniczących w badaniu. 24% pacjentów w następstwie zdarzeń niepożądanych przedwcześnie zaprzestało (ang. *discontinuation*) leczenia tepotynibem. Zgon w wyniku zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia nastąpił w 12,4% przypadków w populacji badania VISION.

Większość zdarzeń niepożądanych związana była z zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania, zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, zaburzeniami nerek i układu moczowego, zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzeniami w badaniach diagnostycznych.

Wymienione w ChPL działania niepożądane mogą wpływać na jakość życia. Wstępne dane dotyczące jakości życia wskazują, że ocena ogólnego stanu zdrowia według pacjentów utrzymuje się w czasie lub ulega poprawie w stosunku do wartości początkowych.

Profil zgłaszanych w FDA, EudraVigilance i VigiAccess działań niepożądanych jest zbliżony do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionych w badaniu rejestracyjnym.

W przypadku badania fazy drugiej, takiego jak VISION, wiarygodne wnioskowanie jest ograniczone ze względu na krótki czas obserwacji oraz brak możliwości porównania profilu zdarzeń niepożądanych z grupą kontrolną.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie EPAR wskazała, iż 98,6% populacji z badania VISION stosującej tepotynib zgłosiło wystąpienie zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia oraz 90,7% doświadczyło zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia i związanych z przyjmowaniem leku. Ciężkie zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia odnotowano u 47% chorych na NDRP METex14 uczestniczących w badaniu. 24% pacjentów w następstwie zdarzeń niepożądanych przedwcześnie zaprzestało (ang. *discontinuation*) leczenia tepotynibem. Zgon w wyniku zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia nastąpił w 12,4% przypadków w populacji badania rejestracyjnego.

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu VISION nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Mediana OS dla populacji SAF (ang. *safety analysis set*) w momencie odcięcia danych (01.02.2021 r.) wyniosła 19,7 miesiąca (95%CI: 15,6 – 22,1). Dotychczasowe wyniki badania VISION wskazują, że ORR w populacji SAF wynosi 49,1% (95%CI: 43,0 – 55,2), a mediana czasu trwania odpowiedzi 13,8 miesiąca (95%CI: 9,9 – 19,4).

Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną interpretację wyników dotyczących jakości życia oraz skuteczności ocenianej technologii. Ograniczeniem jest również zbyt krótki okres obserwacji, ze względu na wciąż trwające badanie. Wnioskowanie o obecności bądź braku efektu leczenia oraz przybliżone jego oszacowanie na podstawie porównania wyników badania VISION z danymi historycznymi lub z naturalnym przebiegiem choroby byłoby obarczone znaczną niepewnością.

Niekontrolowany projekt badania rejestracyjnego oraz krótki czas ekspozycji badanych na leczenie (mediana ekspozycji na tepotynib w kohortach A+C=6,3 miesiąca) nie pozwalają na wyraźne różnicowanie między naturalnymi objawami choroby nowotworowej a zdarzeniami niepożądanymi związanymi z ocenianą technologią, dodatkowo ograniczając precyzyjną ocenę profilu bezpieczeństwa tepotynibu.

UWAGI ANALITYKÓW:

*Tepmetko i Tabrecta stanowią przedmiot oceny Agencji jako technologie o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego, które zostały zarejestrowane przez EMA w tożsamy sposób, tj.: w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze zmianami prowadzącymi do pominięcia egzonu 14 w genie czynnika przejścia mezenchymalno-epitelialnego (ang. *mesenchymal-epithelial transition factor gene, METex14*), którzy wymagają terapii układowej*

po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i (lub) chemioterapią opartą na związkach platyny. W związku z tym Analitycy Agencji podjęli się przedstawienia porównania siły obu ocenianych interwencji.

Wyniki oceny skuteczności klinicznej oraz profil bezpieczeństwa dla obu leków pozyskane zostały z dokumentów: EPAR Tepmetko oraz EPAR Tabrecta. Wyniki oceny jakości życia (która stanowiła eksploracyjny punkt końcowy w badaniu rejestracyjnym GEOMETRY MONO-1) dla leku Tabrecta również były zawarte w EPAR, a także publikacji autorstwa Wolf i in. z 2022 r²⁵. Natomiast wstępne dane dotyczące jakości życia pacjentów przyjmujących tepotynib pochodzą z doniesień z ASCO Annual Meeting I z 2020 r²⁶.

Poniżej przedstawiono tabelaryczne porównanie wybranych wyników dla ocen: jakości życia, skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa leków Tepmetko (tepotynib) oraz Tabrecta (kapmatynib).

Tabela 19. Porównanie wybranych wyników dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tepotynibu i kapmatynibu wśród chorych na NSRP METex14

	Tepotynib	Kapmatynib
Ocena jakości życia HRQoL		
Mediana TTDD [miesiące] (95% CI)	BD	12,39 (4,21–19,35)
Kaszel	-14,2 (28,6)	-8,2 (SD: 28,4)
Ból w klatce piersiowej	-8,4 (20,6)	-3,8 (19,2)
Duszność	-4,0 (15,5)	+2,1 (19,4)
Ocena skuteczności klinicznej		
Mediana OS [miesiące] (95% CI)	19,7 (15,6; 22,1)	14,85 (11,63–23,26)
Mediana PFS [miesiące] (95% CI)	10,8 (8,5; 12,4)	5,49 (4,17–8,11)
Ocena bezpieczeństwa		
TEAEs	98,6%	98,8%
TEAEs ≥3	60,1%	73,1%
TR TEAEs	90,7%	90,6%
SAEs	47%	49,4%
AEs prowadzące do dyskontynuacji	24%	19,4%
AEs prowadzące do zgonu	12,4%	3,8%

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *Adverse Events*)

SAEe – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *Serious Adverse Events*)

TEAEs – zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent Adverse Events*)

TR TEAEs – zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia i związane z przyjmowaniem leku (ang. *Treatment-related Treatment-emergent Adverse Events*)

TTDD - czas do ostatecznego pogorszenia (ang. *time to definitive deterioration*)

BD – nie odnaleziono danych.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: EPAR Tabrecta, EPAR Tepmetko, Wolf 2023, Paik 2020.

Przedstawiona w porównaniu analiza jakości życia pacjentów przyjmujących kapmatynib oraz tepotynib oparta została na kwestionariuszu QLQ-LC13 dotyczącego objawów, tj. kaszel, duszność i ból w klatce piersiowej. Kwestionariusze były wypełniane na początku badań rejestracyjnych i pozwoliły uzyskać wyniki bazowe (ang. *baseline*), a następnie co 6 tygodni w trakcie otrzymywania leczenia. Przedstawione w tabeli wartości zostały określone na podstawie kwestionariusza wypełnionego przez uczestników badań po 6 tygodniu terapii kapmatynibem i tepotynibem. Zmniejszenie nasilenia objawów odczuwanych przez pacjentów było większe w przypadku stosowania tepotynibu niż kapmatynibu. Ponadto zaobserwowano pogłębienie się duszności odczuwanej przez chorych leczonych kapmatynibem (o +2,1). Mediana TTDD (czasu do ostatecznego pogorszenia) wśród pacjentów stosujących kapmatynib wyniosła nieco ponad 12 miesięcy. Nie odnaleziono danych dotyczących mediany TTDD wśród chorych na NDRP METex14 leczonych tepotynibem.

²⁵J.Wolf et al., *Patient-reported outcomes in capmatinib-treated patients with METex14-mutated advanced NSCLC: Results from the GEOMETRY mono-1 study*, Eur.J.Cancer 2022; <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0959804922017841?token=AC733AC44CECB7F287E91F691AC89E8F9E267B33D4875F39CE5968AECDD1927537836E0757AD028B1A82DFA9156ADC4D&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230125062144> [dostęp: 19.01.2023].

²⁶P.Paik et al., *Tepotinib in patients (pts) with NSCLC with MET exon 14 (METex14) skipping: Health-related quality of life (HRQoL)*, J. Clin. Oncol., 2020 38:15_suppl, 9575-9575; https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9575 [dostęp: 20.01.2023].

Mediana OS (przeżycia całkowitego) dla tepotynibu i kapmatynibu wyniosła odpowiednio 19,7 oraz 14,9 miesiąca. Mediana PFS (przeżycia wolnego od progresji) wyniosła 10,8 miesiąca wśród pacjentów przyjmujących tepotynib. Mediana PFS w efekcie terapii kapmatynibem była niemal dwa razy krótsza (ok. 5,5 miesiąca).

Profil bezpieczeństwa obydwu interwencji był zbliżony w aspekcie ogólnego występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia (TEAEs), a także zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku (TR TEAEs). Występują jednak różnice związane ze zdarzeniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia oraz zdarzeniami niepożądanymi, które prowadziły do przerwania leczenia lub zgonu pacjenta. Odsetek chorych na NDRP METex14, którzy doświadczyli TEAEs ≥ 3 . stopnia podczas terapii lekami Tepmetko oraz Tabrecta to odpowiednio 60,1% oraz 73,1%. Jednakże więcej pacjentów (24%) stosujących tepotynib przedwcześnie zakończyło leczenie w wyniku zdarzeń niepożądanych (u 19,4% pacjentów zdarzenia niepożądane spowodowały dyskontynuację terapii lekiem Tabrecta). Ponadto 12,4% populacji chorych na NDRP METex14 włączonej do badania rejestracyjnego produktu leczniczego Tepmetko doświadczyło zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Odsetek zgonów w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w populacji z badania rejestracyjnego produktu leczniczego Tabrecta był niższy i wyniósł 3,8%.

Przetawione powyżej porównanie ma charakter poglądowy i możliwość wnioskowania na jego podstawie jest znacznie ograniczona. Jedynie przeprowadzenie randomizowanego badania klinicznego z zastosowaniem leczenia przy wykorzystaniu kapmatynibu i tepotynibu wśród pacjentów chorujących na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją METex14 pozwoliłoby na rzetelne porównanie ich skuteczności oraz bezpieczeństwa.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

PODJĘTO NATOMIAST PRÓBĘ PRZYBLIŻENIA OSZACOWAŃ EFEKTYWNOŚCI KOSZTOWEJ OCENIANEJ TECHNOLOGII PRZY NAJKORZYSTNIEJSZYCH DLA NIEJ ZAŁOŻENIACH.

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1 Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: „Zalecana dawka to 450 mg tepotynibu (2 tabletki) przyjmowane raz na dobę.”
- Zgodnie z ChPL uwzględniono możliwość obniżenia dawki leku z 450 mg (2 tabletki 225 mg) raz na dobę do 225 mg (1 tabletki 225 mg) raz na dobę: „Zalecany poziom zmniejszenia dawki w przypadku działań niepożądanych to 225 mg (1 tabletki) na dobę.”
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Tepmetko, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- Na czas pobierania danych z bazy [redacted] tj. 22.12.2022, dane o cenie leku Tepmetko były dostępne dla czterech krajów europejskich tj. Szwecji, Wielkiej Brytanii, Norwegii, Szwajcarii, gdzie lek jest refundowany oraz Holandii, gdzie nie jest on refundowany. [redacted]
- Dostępna cena była ceną hurtową. Założono, że jest to cena hurtowa netto, którą przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli franków szwajcarskich na złote polskie użyto średniego kursu NBP z dnia 21.12.2022 r.

7.1.2 Dane wejściowe

Tabela 20. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 CHF [PLN]	4,7443	Tabela nr 346/A/NBP/2022 z dnia 21.12.2022 r.
Dawka zalecana na podanie [mg]	450	ChPL Tepmetko
Poziom zmniejszenia wielkości dawki na podanie [mg]	225	ChPL Tepmetko
Cykl leczenia [dni]	1	ChPL Tepmetko
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	ChPL Tepmetko
Cena za 1 mg [PLN]	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.1.3 Wyniki

Tabela 21. Oszacowanie rocznych kosztów interwencji

Modyfikacja dawkowania	Dawka na 1 podanie [mg]	Liczba podań na dobę	Dawka dobową [mg]	Dawka roczna [mg]	Dawka dobową koszt [PLN]	Dawka roczna koszt [PLN]
Dawka zalecana	450	1	450	164 250	[redacted]	[redacted]
Zmniejszenie dawki	225	1	225	82 125	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2 Model farmakoeconomiczny

7.2.1 Założenia

Założenia dotyczące części klinicznej:

- W związku z brakiem komparatora przyjęto założenie, że terapia ta stanowi ostatnią linię leczenia. W grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0. Założono, że okres PFS w grupie leku badanego oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego. Wobec braku danych przyjęto, że jakość życia w okresie PFS nie jest obniżona w stosunku do populacji generalnej. Przyjęto założenie, że po okresie wstrzymania choroby progresja u osób leczonych przebiega w analogiczny sposób, jak u osób nieleczonych (założenie to jest na korzyść interwencji – stan pacjenta w kolejnych liniach leczenia pogarsza się i należy liczyć się z szybszym przebiegiem choroby).
- Założono, że w grupie hipotetycznego komparatora nie następuje zatrzymanie choroby – PFS=0 i LY=0.
- Przy takich założeniach PFS=LYG.
- Wartość oczekiwaną czasu do progresji estymowano z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla.
- Parametry rozkładu Weibulla (α , β) wyznaczono metodą minimalizacji sumy kwadratów błędów (przy pomocy dodatku do programu Microsoft Excel – Solver). Na ich podstawie oszacowano wartość oczekiwaną PFS w horyzoncie dożywotnym, którą przyjęto za korzyść zdrowotną wyrażoną w LY.

Założenia dotyczące części ekonomicznej:

- Zgodnie z ChPL Tepmetko założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca do progresji choroby.
- Założono, że lek będzie przyjmowany zgodnie z zalecaną dawką 450 mg raz na dobę wg ChPL Tepmetko.
- Koszty leku oszacowano zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale „Oszacowanie kosztów terapii i komparatora”. Cena produktu leczniczego Tepmetko pochodzi z bazy EURIPID.
- Nie uwzględniano innych kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- Ze względu na to, że wykorzystana w badaniu rejestracyjnym metoda reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym potwierdzająca obecność mutacji *METex14* przed rozpoczęciem leczenia jest objęta refundacją w ramach wykazu badań genetycznych w chorobach nowotworowych (m.in. w ICD-10: **C34** – z rozszerzeniami do pięciu znaków) zgodnie z załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, w oszacowaniach nie uwzględniono ich kosztów.

Założenia dla analizy wrażliwości:

- Zakres niepewności przyjęto na podstawie podanych w badaniu wartości 95% przedziału ufności dla wartości PFS w poszczególnych punktach czasowych.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii.

7.2.2 Dane wejściowe

Tabela 22. Prawdopodobieństwo PFS w wybranych punktach czasowych dla kohorty A+C

Punkt czasowy		Prawdopodobieństwo PFS		
Miesiące	Lata	%	Dolna granica 95%CI	Górna granica 95%CI
0	0,00	100%	100%	100%
8,5	0,71	-	50%	-
10,8	0,90	50%	-	-
12,4	1,03	-	-	50%

Źródło: EPAR Tepmetko.

Tabela 23. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka na podanie [mg]	450	ChPL Tepmetko
Cykl leczenia [dn]	1	ChPL Tepmetko
Liczba podań w cyklu leczenia	1	ChPL Tepmetko
Liczba cykli leczenia w roku	365	ChPL Tepmetko
Dawka roczna [mg]	164 250	Oszacowanie własne na podstawie danych z ChPL Tepmetko
Średnia cena za 1 jednostkę [PLN]		
Próg opłacalności (3 x PKB) [PLN]	175 926	GUS

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2.3 Wyniki

W poniższej tabeli (Tabela 24) oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii przy powyższych założeniach na korzyść interwencji.

Tabela 24. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny

Wariant	Interwencja [LY]	Hipotetyczny komparator [LY]	LYG
Optymistyczny (górną granicą 95% CI)	1,49	0	1,49
Oczekiwany	1,30	0	1,30
Pesymistyczny (dolną granicą 95% CI)	1,02	0	1,02

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Tepmetko, w wariantach +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii oraz kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego, odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS zgodnie z powyższymi założeniami.

Tabela 25. Oszacowanie rocznych kosztów terapii

Wariant	Interwencja [PLN]	Hipotetyczny komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)		0	
Średni (cena podstawowa leku)		0	
Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)		0	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 26. Oszacowanie kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego (odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS=1,30 lat)

Wariant	Interwencja [PLN]	Hipotetyczny komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)		0	
Oczekiwany (cena podstawowa leku)		0	
Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)		0	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie z aktualnym progiem efektywności kosztów, wynoszącym 175 926 PLN.

Tabela 27. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (wartość oczekiwana PFS=LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych (wartość oczekiwana PFS=LYG)				
Horyzont dożywni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Horyzont dożywni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu	[redacted]	[redacted]	Dla optymistycznego LYG	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dla oczekiwanego kosztu	[redacted]	[redacted]	Dla oczekiwanego LYG	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dla maksymalnego kosztu	[redacted]	[redacted]	Dla pesymistycznego LYG	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Przy założeniu, że okres PFS w grupie interwencji oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego, a w grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0, przyjęto, że oszacowana oczekiwana wartość PFS dla ocenianej technologii jest równa LYG.

W związku z powyższym oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywnim wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 1,30 LYG;
- w wariancie optymistycznym: 1,49 LYG (górną granicę 95% CI);
- w wariancie pesymistycznym: 1,02 LYG (dolną granicę 95% CI).

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywnim wyniósł ok. [redacted]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. [redacted]

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie [redacted]

Przeprowadzane analizy farmakoekonomiczne przez inne agencje również wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Oszacowane wartości ICER [redacted], a w dodatku niepewnych, korzyści zdrowotnych.

UWAGI ANALITYKÓW

Z uwagi na dostępność danych dotyczących produktu leczniczego Tabrecta, stanowiącego technologię komparatywną do Tepmetko zdecydowano się porównać w formie tabelarycznej oba preparaty. Tabrecta i Tepmetko stosowane są w tym samym wskazaniu – u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją METex14, po niepowodzeniu chemioterapii i/lub immunoterapii. Należy jednak brać pod uwagę, że jest to porównanie poglądowe dwóch różnych produktów leczniczych na podstawie danych zaczerpniętych z dwóch różnych badań, więc przedstawione wyniki należy traktować z niepewnością.

Tabela 28. Tabełaryczne zestawienie kosztów

	<i>Tabrecta</i>	<i>Tepmetko</i>
Koszt za 1 mg [PLN]		
Dawka roczna [mg]	292 000	164 250
Oszacowany średni roczny koszt terapii [PLN]		
Wartość oczekiwana PFS [lata]	0,9	1,30
Oszacowany średni koszt terapii w horyzoncie dożywnym [PLN]		
Oczekiwany ICER w horyzoncie dożywnym [PLN/LYG]		
Oczekiwany ICER/próg w horyzoncie dożywnym		

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT.

7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoeconomicznej Tepmetko we wskazaniu: w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją METex14, po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny lub immunoterapii, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 30.09.2022 r., aktualizacji danych dokonano w dniu 05.01.2023 r.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Tepmetko, tepotinib, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

W ramach przeglądu bazy Medline zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną wykorzystania kapmatynibu w terapii dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją METex14 autorstwa Yang i wsp.²⁷. Publikacja przedstawia porównanie zastosowania tepotynibu oraz kapmatynibu z perspektywy Medicare oraz płatnika komercyjnego w Stanach Zjednoczonych. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 29).

²⁷M.Yang et al., *Cost-Effectiveness of Tepotinib versus Capmatinib for the Treatment of Adult Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Mesenchymal-epithelial Transition Exon 14 (METex14) Skipping*, Value in Health, 2023, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.11.018>.

Tabela 29. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
<p>National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2022, https://www.nice.org.uk/guidance/ta789/evidence/ap-praisal-consultation-committee-papers-pdf-1107200477</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją METex14. Typ analizy: CUA (model typu „partitioned survival model”) z trzema stanami zdrowia: brak progresji, progresja, śmierć. Perspektywa: płatnika publicznego National Health Service (NHS) i Personal Social Services (PSS). Dyskontowanie: 3,5%/rok (koszty i wyniki). Horyzont czasowy: 30 lat przy uwzględnieniu 7-dniowych cykli. Źródła danych klinicznych: badanie rejestracyjne VISION oraz dane pochodzące z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i>, RWD) kohorty chorych na NDRP z mutacjami METex14 dostosowanej do populacji z badania VISION. Próg opłacalności: 50 tys. GBP vs. chemioterapii jako dla interwencji w końcowym okresie życia; 30 tys. GBP vs. immunoterapii. Dostępne podsumowanie raportu farmakoekonomicznego przy rekomendacji refundacyjnej NICE.</p>	<p>Tepotynib vs. chemioterapia^a Tepotynib vs. immunoterapia^b</p>	<p><u>Oszacowanie wnioskodawcy:</u> Analiza podstawowa dla populacji ogólnej^c: <i>Tepotynib vs. chemioterapia:</i> ICER: 19 512 GBP/QALY (≈107 618 PLN*/QALY); <i>Tepotynib vs. immunoterapia:</i> ICER: Zdominowany (brak wartości ICER). Analiza podstawowa dla subpopulacji wcześniej leczzonej: <i>Tepotynib vs. chemioterapia:</i> ICER: 18 176 GBP/QALY (≈100 250 PLN*/QALY); <i>Tepotynib vs. immunoterapia:</i> ICER: 24 824 GBP/QALY (≈136 917 PLN*/QALY); Wyniki dotyczące inkrementalnego efektu zdrowotnego oraz inkrementalnego kosztu zawarte w dokumencie są niejawne. <u>Dodatkowe oszacowania wnioskodawcy:</u> Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>, PSA) dla populacji ogólnej^c: <i>Tepotynib vs. chemioterapia:</i> ICER: 21 689 GBP/QALY (≈119 626 PLN*/QALY); <i>Tepotynib vs. immunoterapia:</i> ICER: Dominujący (brak wartości ICER). Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>, PSA) dla subpopulacji wcześniej leczzonej: <i>Tepotynib vs. chemioterapia:</i> ICER: 23 201 GBP/QALY (≈127 965 PLN*/QALY); <i>Tepotynib vs. immunoterapia:</i> ICER: 32 086 GBP/QALY (≈176 970 PLN*/QALY); Analiza podstawowa dla populacji ogólnej^c po uwzględnieniu uwag ERC: <i>Tepotynib vs. chemioterapia:</i> ICER: 19 781 GBP/QALY (≈109 102 PLN*/QALY); Scenariuszowa analiza wrażliwości: <i>Tepotynib vs. chemioterapia:</i> ICER: 16 396–90 877 GBP/QALY (≈90 432– 501 232 PLN*/QALY); <i>Tepotynib vs. immunoterapia:</i> ICER: Dominujący (brak wartości ICER). <u>Oszacowania ERG:</u> ERG (ang. <i>evidence review group</i>) przygotowało alternatywny scenariusz bazowy, który uznano za równie wiarygodny jak scenariusz bazowy przedsiębiorstwa. Różnica odzwierciedla niepewność co do względnej skuteczności tepotynbu w porównaniu z immunoterapią i chemioterapią. Analiza podstawowa dla populacji ogólnej^c: <i>Tepotynib vs. chemioterapia</i> ICER: 32 753 GBP/QALY (≈180 649 PLN*/QALY); <i>Tepotynib vs. immunoterapia:</i> ICER: Zdominowany (brak wartości ICER). Analiza podstawowa dla subpopulacji wcześniej leczzonej: <i>Tepotynib vs. chemioterapia:</i> ICER: 17 363 GBP/QALY (≈95 766 PLN*/QALY); <i>Tepotynib vs. immunoterapia:</i> ICER: 55 879 GBP/QALY (≈308 201 PLN*/QALY). Wyniki dotyczące inkrementalnego efektu zdrowotnego oraz inkrementalnego kosztu zawarte w dokumencie są niejawne. <u>Dodatkowe oszacowania ERG:</u> Scenariuszowa analiza wrażliwości:</p>

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
			<p><i>Tepotynib vs. chemioterapia:</i> ICER: 32 351–170 989 GBP/QALY (\approx 178 432–943 090 PLN*/QALY);</p> <p><i>Tepotynib vs. immunoterapia:</i> ICER: Dominujący (brak wartości ICER); z wyjątkiem: Wyłączenie intensywności dawki z obliczeń kosztów: ICER: 30 209 GBP/QALY (\approx166 618 PLN*/QALY).</p> <p>Analizy wrażliwości: <i>Tepotynib vs. chemioterapia:</i> ICER: 2 357–65 962 GBP/QALY (\approx13 000–363 813 PLN*/QALY).</p> <p><i>Tepotynib vs. immunoterapia:</i> ICER: Dominujący (brak wartości ICER).</p>
<p>Scottish Medicines Consortium, SMC, 2022, Szkocja, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6953/tepotinib-tepmetko-final-may-2022-amended-230622-for-website.pdf</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją METex14. Typ analizy: CUA (model typu „partitioned survival model”) z trzema stanami zdrowia: brak progresji, progresja, śmierć. Perspektywa: płatnika publicznego National Health Service Scotland (NHSS). Dyskontowanie: nie odnaleziono danych. Horyzont czasowy: 30 lat przy uwzględnieniu 7-dniowych cykli. Źródła danych klinicznych: badanie rejestracyjne VISION, dane pochodzące z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i>, RWD) kohorty chorych na NDRP z mutacjami METex14 oraz pośrednie porównanie leczenia (ang. <i>indirect treatment comparison</i>, ITC) (badanie KEYNOTE-189; pembrolizumab +chemioterapia vs. chemioterapia). Próg opłacalności: nie odnaleziono danych. Dostępne podsumowanie raportu farmakoeconomicznego przy rekomendacji refundacyjnej SMC.</p>	<p>Tepotynib vs. chemioterapia^d</p> <p>Tepotynib vs. immunoterapia^e</p>	<p>Oszacowanie wnioskodawcy: Analiza podstawowa na podstawie porównań parami: <i>Tepotynib vs. chemioterapia:</i> ICER: 7 679 GBP/QALY (\approx42 354 PLN*/QALY); <i>Tepotynib vs. immunoterapia:</i> ICER: Dominujący (brak wartości ICER).</p> <p><u>Dodatkowe oszacowania:</u> Scenariuszowa analiza wrażliwości: <i>Tepotynib vs. chemioterapia:</i> ICER: 1 953–94 593 GBP/QALY (\approx10 772–521 728 PLN*/QALY);1, <i>Tepotynib vs. immunoterapia:</i> ICER: Dominujący (brak wartości ICER); z wyjątkiem: Wyłącznie populacja wcześniej leczonych: ICER: 20 934 GBP/QALY (\approx115 461 PLN*/QALY). Szkoccy eksperci kliniczni informują o komparatorze i dystrybucji następnego leczenia (poszukiwanych przez wnioskodawcę): ICER: 300 989 GBP/QALY (\approx1 660 105 PLN*/QALY).</p>

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Yang, 2022	<p>Populacja: dorośli pacjenci z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją METex14.</p> <p>Typ analizy: CEA (model typu „partitioned survival model”) z trzema stanami zdrowia: brak progresji, progresja, śmierć.</p> <p>Perspektywa: US Medicare i komercyjna.</p> <p>Dyskontowanie: 3%/rok (koszty i wyniki zdrowotne).</p> <p>Horyzont czasowy: 10 lat przy uwzględnieniu miesięcznych cykli zgodnych z cyklami dawkowania.</p> <p>Źródła danych klinicznych: badanie rejestracyjne VISION i GEOMETRY mono-1, MAIC, opublikowana literatura oraz opinie ekspertów klinicznych.</p> <p>Próg opłacalności: 150 000 USD/QALY.</p>	Tepotynib vs. kapmatyn b	<p>Analiza podstawowa dla ≥2 linii terapii:</p> <p><u>Efekty zdrowotne:</u> Tepotynib: 1,41 QALY Kapmatyn b: 1,08 QALY Inkrementalne QALY: 0,33</p> <p><u>Koszty całkowite:</u> Tepotynib: 338 520 USD (≈1 488 472 PLN[^]) Kapmatyn b: 247 119 USD (≈1 086 582 PLN[^]) Inkrementalne koszty: 91 401 USD (≈401 890 PLN[^])</p> <p><u>Koszty nabycia leku:</u> Tepotynib: 245 679 USD (≈1 080 251 PLN[^]) Kapmatyn b: 160 012 USD (≈703 573 PLN[^])</p> <p><i>Tepotynib vs. Kapmatynib:</i> ICER: 274 514 USD/QALY (≈1 207 039 PLN[^]/QALY)</p> <p>Deterministyczna analiza wrażliwości dla ≥2 linii terapii: Wyniki przeprowadzonej analizy z perspektywy Medicare wykazały, iż tepotynib w porównaniu z kapmatynibem nie był efektywny kosztowo.</p> <p>Probabilistyczna analiza wrażliwości dla ≥2 linii terapii:</p> <p><u>Efekty zdrowotne:</u> Średnie inkrementalne QALY: 0,3344.</p> <p><u>Koszty:</u> Średnie inkrementalne koszty: 94 455 USD (≈415 319 PLN[^]) Średni ICER: 282 450 USD/QALY (≈1 241 933 PLN[^]/QALY).</p> <p>Analiza scenariuszowa: Przedstawiono szereg analiz wrażliwości z zastosowaniem różnych scenariuszy, w których ICER wynosił od 242 164 USD/QALY (≈1 064 795 PLN[^]/QALY) do 348 208 USD/QALY (≈1 531 071 PLN[^]/QALY).</p>

^achemioterapia: docetaksel + platyna, gemcytabina + platyna, paklitaksel + platyna, winorelbina + platyna, pemetreksed + platyna, docetaksel, docetaksel + nintedanib, docetaksel + gemcytabina, gemcytabina, winorelbina.

^bimmunoterapia: pembrolizumab, atezolizumab, niwolumab, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.

^cpopulacja ogólna obejmuje zarówno pacjentów nieleczonych, jak i po poprzednim leczeniu NDRP z mutacjami METex14.

^dchemioterapia: docetaksel + platyna, gemcytabina + platyna, paklitaksel + platyna, winorelbina + platyna, pemetreksed + platyna, docetaksel, docetaksel + nintedanib, docetaksel + gemcytabina, winorelbina.

^eimmunoterapia: pembrolizumab, atezolizumab, niwolumab.

*Zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 03.10.2022 r., wynoszącym: 1,00 GBP=5,5155 PLN; 191/A/NBP/2022.

[^]Zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 05.01.2023 r., wynoszącym: 1,00 USD=4,3970 PLN; 004/A/NBP/2023.

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT.

Dodatkowo odnaleziono roczne koszty usług w systemie ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego (niem. *gesetzliche Krankenversicherung*, GKV) dla ocenianego produktu leczniczego i odpowiedniej terapii porównawczej na pacjenta w Niemczech.

Tabela 30. Roczne koszty usług w systemie ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego (*gesetzliche Krankenversicherung*, GKV) dla ocenianego produktu leczniczego i odpowiedniej terapii porównawczej na pacjenta

Określenie terapii	Roczny koszt terapii/pacjenta [EUR(PLN*)]
Produkt leczniczy, który ma zostać poddany ocenie	
Tepotynib	120 198,15 (584 607,74)
Wskazanie: Dorośli z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją METex14, leczeni wcześniej przeciwciałami PD-1/PD-L1	
Odpowiednia terapia porównawcza	
Cisplatyna w skojarzeniu z cytostatykiem trzeciej generacji (winorelbina, gemcytabina, docetakselem, paklitakselem lub pemetreksedem)	
Cisplatyna + Winorelbina	
Cisplatyna	2015,79 – 2494,46 (9804,20 – 12132,31)
Winorelbina	4750,55 – 6004,04 (23105,25 – 29301,8493)
Razem	6766,34 – 9498,51 (32909,45 – 46197,90)

Określenie terapii	Roczny koszt terapii/pacjenta [EUR(PLN*)]
Dodatkowe niezbędne świadczenia z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego	328,58 – 421,62 (1598,11 – 2050,63)
Cisplatyna + Gemcytabina	
Cisplatyna	2015,79 – 2494,46 (9804,20 – 12132,31)
Gemcytabina	8218,72 (39973,40)
Razem	10234,51 – 10713,18 (49777,60 – 52105,70)
Dodatkowe niezbędne świadczenia z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego	328,58 – 421,62 (1598,11 – 2050,63)
Cisplatyna + Docetaksel	
Cisplatyna	2015,79 (9804,20)
Docetaksel	13742,17 (66837,80)
Razem	15757,96 (76 641,99)
Dodatkowe niezbędne świadczenia z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego	328,58 – 421,62 (1598,11 – 2050,63)
Cisplatyna + Paklitaksel	
Cisplatyna	2284,10 (11109,18)
Paklitaksel	17485,96 (85046,46)
Razem	19770,05 (96155,60)
Dodatkowe niezbędne świadczenia z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego	545,55 – 638,59 (2653,40 – 3105,91)
Cisplatyna + Pemetreksed	
Cisplatyna	2015,79 (9804,20)
Pemetreksed	8802,66 (43813,50)
Razem	10818,45 (52617,70)
Dodatkowe niezbędne świadczenia z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego	457,07 – 599,20 (2222,73 – 2914,33)
Karboplatyna + Winorelbina	
Karboplatyna	8074,47 (39271,80)
Winorelbina	4750,55 – 6004,04 (23105,25 – 29301,8493)
Razem	12825,02 – 14078,51 (62377,05 – 68473,65)
Karboplatyna + Gemcytabina	
Karboplatyna	8074,47 (39271,80)
Gemcytabina	8218,72 (39973,40)
Razem	16293,19 (79245,19)
Karboplatyna + Docetaksel	
Karboplatyna	8074,47 (39271,80)
Docetaksel	13742,17 (66837,80)
Razem	21816,64 (106109,60)
Karboplatyna + Paklitaksel	
Karboplatyna	8074,47 (39271,80)
Paklitaksel	17485,96 (85046,46)
Razem	25560,43 (124318,26)
Dodatkowe niezbędne świadczenia z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego	216,97 (1055,28)
Karboplatyna + Pemetreksed	
Karboplatyna	8074,47 (39271,80)
Pemetreksed	8802,66 (42813,50)
Razem	16877,13 (82085,30)
Dodatkowe niezbędne świadczenia z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego	128,49 – 177,58 (624,94 – 863,70)
Karboplatyna w skojarzeniu z nab-Paklitakselem	
Karboplatyna	8074,47 (39271,80)

Określenie terapii	Roczny koszt terapii/pacjenta [EUR(PLN*)]
nab-Paklitaksel	39113,46 (190236,14)
Razem	47187,93 (229507,94)
Monoterapia gemcytabiną lub winorebiną	
Gemcytabina	7166,25 (34854,50)
Winorebina	7112,17 – 8988,81 (34591,46 – 43718,88)
Wskazanie: Dorośli z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją METex14 po leczeniu chemioterapią opartą na związkach platyny	
Docetaksel	
Docetaksel	13742,17 (66837,80)
Pemetreksed	
Pemetreksed	8802,66 (42813,50)
Dodatkowe niezbędne świadczenia z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego	128,49 – 177,58 (624,94 – 863,70)
Niwolumab	
Niwolumab	76217,74 (370700,22)
Pembrolizumab	
Pembrolizumab	99671,38 (484771,70)
Atezolizumab	
Atezolizumab	68139,62 (331410,67)
Docetaksel w skojarzeniu z Nintedanibem	
Docetaksel	13742,17 (66837,80)
Nintedanib	32010,08 (155687,43)
Razem	45752,25 (222525,22)
Wskazanie: Dorośli z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją METex14 po leczeniu chemioterapią opartą na związkach platyny lub przeciwciałami PD-1/PD-L1	
Leczenie indywidualne pacjenta z uwzględnieniem wcześniejszej terapii i histologii. Wybór: afantynib, pemetreksed, erlotynib, docetaksel, docetaksel w skojarzeniu z ramucirumabem, docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem i winorebiną	
Afantynib	
Afantynib	30935,18 (150459,44)
Pemetreksed	
Pemetreksed	8802,66 (42813,50)
Dodatkowe niezbędne świadczenia z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego	128,49 – 177,58 (624,94 – 863,70)
Erlotynib	
Erlotynib	9851,84 (47916,40)
Docetaksel w skojarzeniu z Ramucirumabem	
Docetaksel	13742,17 (66837,80)
Ramucirumab	56850,15 (276502,08)
Razem	70592,32 (343339,87)
Docetaksel w skojarzeniu z Nintedanibem	
Docetaksel	13742,17 (66837,80)
Nintedanib	32010,08 (155687,43)
Razem	45752,25 (222525,22)
Winorebina	
Winorebina	7509,17 – 9373,83 (36522,25 – 45591,50)

*Zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 29.09.2022 r., wynoszącym: 1,00 EUR=4,7195 PLN; 189/A/NBP/2022. 1 EUR = 4,8637 PLN
 Źródło: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5606/2022-09-01_AM-RL-XII_Tepotinib_D-781_BAnz.pdf [dostęp: 05.01.2023].

W ramach przeglądu bazy Medline zidentyfikowano również jedną analizę wpływu na budżet.

Wpływ tepotynibu na budżet w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją METex14 został sprawdzony w Stanach Zjednoczonych. Model wpływu na budżet (ang. *budget impact model*, BIM) został wykonany w programie Microsoft Excel, zgodnie z wytycznymi ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) oraz SMDM (*Society for Medical Decisions Making*). Koszt tepotynibu zażywanego doustnie wyniósł 20 898,60 USD za opakowanie wystarczające na 30 dni użytkowania. Wszystkie koszty nabycia leków opierały się na kosztach nabycia hurtowego (ang. *wholesale acquisition cost*, WAC) rejestrowanych przez IBM Micromedex RedBookii 33. Koszty leczenia tepotynibem, kapmatynibem oraz kryzotynibem zostały obliczone na podstawie zryczałtowanej dawki zgodnie z zaleceniami w Stanach Zjednoczonych. Miesięczny koszt monitorowania pacjenta oszacowano na 25,11 USD, podczas gdy miesięczny koszt leczenia przed progresją i po progresji wyniósł odpowiednio 1 013,49 USD oraz 6 747,62 USD. Model obejmował również wydatki wynikające z użycia zasobów medycznych w celu leczenia działań i zdarzeń niepożądanych, występujących u co najmniej 5% pacjentów. Koszt terapii dla jednego pacjenta wyniósł odpowiednio 155 690 USD, 172 916 USD oraz 137 190 USD w przypadku tepotynibu, kapmatynibu i kryzotynibu, podczas gdy koszt terapii dla niwolumabu wyniósł 47 573 USD, dla pembrolizumabu 72 613 USD, a dla atezolizumabu 46 713 USD. Ostatecznie koszt schematu leczenia składającego się z pembrolizumabu, karboplatyny i pemetreksedu wyniósł 172 127 USD, podczas gdy wydatki związane z atezolizumabem, paklitakselem, karboplatyną i bewacyzumabem wyniosły 179 138 USD. Wyniki analizy przypadków sugerują, że leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją METex14 z użyciem tepotynibu ma minimalny wpływ finansowy na budżet państwa²⁸.

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania tepotynibu/Tepmetko we wskazaniu: w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.09.2022 r., a zaktualizowano 05.01.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Tepmetko, tepotinib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji refundacyjnych, w tym 1 rekomendację pozytywną, 1 warunkowo pozytywną, 2 rekomendacje negatywne oraz 1 zawieszoną. Dodatkowo 3 rekomendacje refundacyjne wciąż są w trakcie oceny, a 1 organizacja odstąpiła od oceny. Szczegóły przedstawiono w Tabeli 31.

²⁸M. Stargardt et al; 2021, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2021.1942017?scroll=top&needAccess=true>, [dostęp: 03.10.2022]

Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Tepmetko

Organizacja, rok, kraj/region/zasięg, link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<p>National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2022, Wielka Brytania, https://www.nice.org.uk/guidance/ta789/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-11072080478</p>	<p>W leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z występowaniem zmian skokowych METex14, po niepowodzeniu chemio lub/i immunoterapii.</p>	<p>Warunkowo pozytywna</p>	<p>Treść: Tepotynib jest zalecany w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jako opcja w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z występowaniem zmian skokowych METex14 u dorosłych tyko wtedy, gdy firma udostępnia tepotynib zgodnie z wymogami handlowymi.</p> <p>Uzasadnienie: Standardowe leczenie zaawansowanego NDRP z mutacją METex14 polega na wykorzystaniu immunoterapii i/lub chemioterapii. Wybór leczenia zależy od typu NDRP. Dowody z badań klinicznych wskazują na korzyści kliniczne ze stosowania tepotynibu. Porównano go pośrednio z innymi metodami leczenia na dwa sposoby, ale wyniki obu są niepewne.</p> <p>Tepotynib spełnia kryteria NICE do zaklasyfikowania jako produkt przedłużający życie u wcześniej leczonych pacjentów, ale nie u pacjentów nieleczonych. W przypadku obu grup szacunki opłacalności mieszczą się w zakresie, który NICE zwykle uważa za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego zaleca się stosowanie tepotynibu.</p>
<p>Scottish Medicines Consortium, SMC, 2022, Szkocja, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6953/tepotinib-tepmetko-final-may-2022-amended-230622-for-website.pdf</p>	<p>W leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z pominięciem eksonu 14 w genie mezenchymalno-nabłonkowego czynnika przejścia (METex14).</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Treść: tepotynib (Tepmetko) nie jest rekomendowany do użycia w obrębie NHSSzkocji.</p> <p>Uzasadnienie: W badaniu II fazy u osób dorosłych z zaawansowanym NDRP i mutacjami METex14, tepotynib wiązał się z klinicznie istotnym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Przedsiębiorstwo składające wniosek nie przedstawiło wystarczająco uzasadnionej analizy klinicznej i ekonomicznej, aby mogło zostać zaakceptowane przez SMC. Przedsiębiorstwo składające wniosek zgłosiło zamiar ponownego złożenia wniosku.</p>
<p>All Wales Medicine Strategy Group, AWMSG, 2022, Walia, https://awttc.nhs.wales/accAll%20Wales%20MedicineStrategy%20Group,%20AWMSG,%202022%20Walia,essing-medicines/medicine-recommendations/tepotinib-tepmetko/</p>	<p>Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) z mezenchymalnym przejściem nabłonkowym (MET) eksonem 14 lub amplifikacją MET.</p>	<p>Odstąpiono od oceny</p>	<p>Walijscy ministrowie wydali zalecenia dla NHS w Walii dotyczące wdrażania wytycznych NICE w sprawie oceny technologii. Kiedy ocena technologii NICE zaleca stosowanie leku lub terapii, lub innej technologii, NHS w Walii musi z reguły zapewnić środki finansowe i zasoby w ciągu 2 miesięcy od pierwszej publikacji dokumentu zawierającego ostateczną ocenę.</p>
<p>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE, 2022, Irlandia, https://www.ncpe.ie/drugs/tepotinib-tepmetko-hta-id-22025/</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), u których występują zmiany prowadzące do pominięcia eksonu 14 genu czynnika przejściowego mezenchymalnego-nabłonkowego (METex14) i którzy wymagają leczenia systemowego po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i (lub) chemioterapią opartą na platynie.</p>	<p>W trakcie oceny</p>	<p>Treść szybkiego przeglądu: W celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności tepotynibu w porównaniu z aktualnie stosowanym leczeniem standardowym zaleca się wykonanie pełnej HTA.</p>
<p>Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CADTH, 2022, Kanada, https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0255%20Tepmetko%20</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami (NDRP)</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Treść: CADTH nie zaleca refundacji tepotynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym NDRP z mutacją METex14.</p> <p>Uzasadnienie: W otwartym badaniu fazy II (VISION; n=151 w kluczowej kohorcie A) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tepotynibu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP</p>

Organizacja, rok, kraj/region/zasięg, link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
- %20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final.pdf	z pominięciem eksonu 14 genu MET.		z mutacją METex14. Jednak nie ma podstaw do oceny, czy tepotyrib daje rezultaty w odniesieniu do dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu ze wszystkimi istotnymi komparatorami, ze względu na jednoramienną konstrukcję badania i brak solidnych testów statystycznych. Ponadto pERC odnotowała niepewność co do jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL). Dane z badania VISION wynikające ze zmniejszonej wielkości próbek w kolejnych cyklach leczenia, otwartego podawania tepotyribu i braku komparatora są ograniczone metodologicznie. Biorąc pod uwagę wszystkie dowody, pERC stwierdziło, że istnieje wysoki poziom niepewności stosowania tepotyribu w porównaniu do standardowych metod leczenia.
Ontario, Ministry of Health, OHIP, Pharmaceuticals and Devices Division, 2022 https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drug_submissions/submstat_reports/pdf/tepmetko.pdf	Leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze zmianami receptora kinazy tyrozynowej mezenchymalnej i nabłonkowej (MET).	W trakcie oceny	Data złożenia wniosku: 31.01.2022. Status: złożenie wniosku zakończone, oczekuje na decyzję. Status finansowania: nie odnaleziono danych.
Zorginstituut Nederland, 2022, Niderlandy https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/brief/2022/04/29/brief-zorginstituut-sluisankandidaten-tweede-helft-2022	Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym i przerzutowym rakiem płuca z mutacją pomijającą ekson 14 MET.	W trakcie oceny	Nie złożono jeszcze dokumentacji do placówki opieki zdrowotnej. W przypadku bardzo drogich leków Instytut Opieki może doradzić ministrowi zdrowia, opieki społecznej i sportu czasowe wyłączenie ich z pakietu podstawowego. Minister może wówczas podjąć decyzję o tymczasowym umieszczeniu tych środków w "blokadzie". Kandydaci do blokad są wybierani na podstawie danych z Medicines Horizon Scan. Jest to kompletny i możliwie obiektywny przegląd innowacyjnych leków spodziewanych na rynku i ich potencjalnego wpływu. Lek Tepmetko posiada aktualnie wciąż status blokady – z uwagi na nieoczekiwane opóźnienia w procesie administracyjnym, terminy umieszczenia/nałożenia blokady nie zostały dotrzymane.
TLV, 2023, Szwecja https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/tillfallig-subvention/avslutade/arkiv/2022-09-22-dentillfalliga-subventionen-for-tepmetkopphor.html?query=tepmetko	Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym i przerzutowym rakiem płuca z mutacją pomijającą ekson 14 MET.	Zawieszony	Tepmetko (tepotynib), który jest stosowany w leczeniu raka płuc, uzyskał wcześniej licencję. W lutym 2022 r. Tepmetko zostało dopuszczone do obrotu w Szwecji i lek nie mógł być już przepisywany na podstawie licencji. W związku z wnioskiem o dotację TLV zdecydowała, że Tepmetko będzie tymczasowo subsydiowane i objęte ochroną przed wysokimi kosztami podczas leczenia pacjentów, którzy są już leczeni Tepmetko lub którzy byli już leczeni licencjonowanym lekiem, który został zastąpiony przez Tepmetko. W sierpniu firma wycofała wniosek o dotację dla Tepmetko, kończąc tymczasową dotację. Oznacza to, że Tepmetko nie jest już objęte ochroną przed wysokimi kosztami. Ponieważ lek miał tymczasową dotację, nie może być już przepisywany jako lek licencjonowany. Decyzja obowiązuje od 2 września 2022 r.
Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2022, Niemcy https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5606/2022-09-01_AM-RL-XII_Tepotinib_D-781_BAnz.pdf	Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze zmianami prowadzącymi do mutacji METex14, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na związkach platyny lub immunoterapii.	Pozytywna	Treść: Wspólny Komitet Federalny (G-BA) na posiedzeniu w dniu 1 września 2022 r. podjął decyzję o zmianie dyrektywy w sprawie produktów leczniczych (AM-RL) w dniu 18 grudnia 2008 r. i 22 stycznia 2009 r. (BAnz AT 09. 09. 2022 B1) oraz z dnia 18 grudnia 2008 r. i 22 stycznia 2009 r. (BAnz AT 09. 2022 B1), uzupełniając załącznik XIII, zachowując porządek alfabetyczny, o substancję czynną tepotyrib we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP ze zmianami prowadzącymi do mutacji METex14, po niepowodzeniu terapii opartej na związkach platyny lub immunoterapii. Uzasadnienie: Tepmetko jest zatwierdzony do stosowania w monoterapii osób dorosłych z zaawansowanym

Organizacja, rok, kraj/region/zasięg, link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
			<p>niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją METex14, po niepowodzeniu terapii opartej na związkach platyny i immunoterapii. W badanym wskazaniu wyróżniono populację pacjentów:</p> <p>a) Dorośli z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją METex14 po leczeniu pierwszą linią PD-1/PD-L1.</p> <p>Odpowiednie terapie porównawcze:</p> <ul style="list-style-type: none"> – cisplatyna w skojarzeniu z cytostatykiem trzeciej generacji (winorelbina/gemcytamina/docetaksel/paklitaksel/pemetreksed) (z wyjątkiem histologii płaskonabłonkowej); – karboplatyna w skojarzeniu z cytostatykiem trzeciej generacji (winorelbina/gemcytamina/docetaksel/paklitaksel/pemetreksed) (z wyjątkiem histologii płaskonabłonkowej); – karboplatyna w skojarzeniu z nab-paklitakselem; – monoterapia gemcytabiną lub winorelbina. <p>Dodatkowa korzyść ze stosowania tepotynibu nie została udowodniona.</p> <p>b) Dorośli z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją METex14 po chemioterapii opartej na związkach platyny jako pierwszej linii leczenia.</p> <p>Odpowiednie terapie porównawcze:</p> <ul style="list-style-type: none"> – docetaksel (tylko u pacjentów z guzami wykazującymi ujemną ekspresję PD-L1); – pemetreksed (tylko u pacjentów z guzami wykazującymi ujemną ekspresję PD-L1 oraz z wyjątkiem histologii płaskonabłonkowej); – niwolumab; – pembrolizumab (tylko u pacjentów z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1, wskaźnik TPS \geq 1%); – atezolizumab; – docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem (tylko u pacjentów z guzami PD-L1 ujemnymi i histologią gruczolaka). <p>Dodatkowa korzyść ze stosowania tepotynibu nie została udowodniona.</p> <p>c) Dorośli z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją METex14 po pierwszej linii leczenia PD-1/PD-L1 w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny lub po leczeniu sekwencyjnym przeciwciałami PD-1/PD-L1 i chemioterapii opartej na związkach platyny.</p> <p>Odpowiednia terapia porównawcza w tej grupie pacjentów to leczenie indywidualne pacjenta z uwzględnieniem wcześniejszych terapii i histologii. Leczenie zazwyczaj oparte jest na wykorzystaniu: afatynbu, pemetreksedu, erlotynibu, docetakselu w skojarzeniu z ramucyrumabem i docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem i winorelbina.</p> <p>Dodatkowa korzyść ze stosowania tepotynibu nie została udowodniona.</p> <p>Rozpoczęcie i monitorowanie leczenia tepotynibem należy prowadzić wyłącznie w terapii przez specjalistów chorób wewnętrznych, hematologii, onkologii, pneumologii.</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.5. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Występowanie istotnych działań niepożądanych, brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego, brak porównania z produktami komparatywnymi oraz wysoka cena terapii mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Tepmetko.

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii tepotynibem (terapia ostatniej szansy, placebo hipotetycznym komparatorem) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, który – na podstawie dostępnych danych – estymowano z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach

czasowych z badania i przy założeniu rozkładu Weibulla, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 1,30 (ok. 16 miesięcy). Porównując, przeżycie dzięki terapii kapmatynibem (Tabrecta) LYG może wynieść ok 0,9 (ok. 11 miesięcy).

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej niż oszacowana (wersja optymistyczna).

W żadnym z odnalezionych badań nie porównywano bezpośrednio tepotynibu z terapiami obecnie stosowanymi w populacji docelowej w Polsce, jednak należy wziąć pod uwagę, że pacjenci leczeni dostępnymi terapiami również mogą odnosić korzyści zdrowotne, co dodatkowo wskazuje na przeszacowanie efektu klinicznego.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł ok. [redacted]). Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. [redacted]

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. [redacted]

Tabrecta i Tepmetko stosowane w tym samym wskazaniu stanowią technologie komparatywne. Oszacowany przez AOTMiT ICER w horyzoncie dożywotnim dla Tabrecty wyniósł ok. [redacted] ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. [redacted]

Przeprowadzane analizy farmakoekonomiczne przez inne agencje również wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Oszacowane wartości ICER [redacted] a w dodatku niepewnych, korzyści zdrowotnych.

8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie II fazy.
- Brak komparatora.
- Niezaślepiena próba.
- Krótki okres obserwacji pacjentów objętych badaniem (badanie niezakończone).
- Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, natomiast przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Dane bez uwzględnienia grupy kontrolnej nie dostarczają wystarczających informacji o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie było prowadzone w Polsce.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

Nie dotyczy.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

- Badanie rejestracyjne VISION jest badaniem jednoramiennym, niedostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.
- Koszt terapii lekiem Tepmetko w czasie trwania PFS oszacowano na [REDACTED] PLN. [REDACTED]

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoeconomicznego

Nie dotyczy.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoeconomicznego.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Pacjenci dorośli z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Odpowiedź obiektywna (ang. *objective response*, OR) – zdefiniowana przez niezależną komisję do spraw przeglądu (ang. *Independent Review Committee*, IRC) jako potwierdzona odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR) lub odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR) na leczenie, na podstawie RECIST 1.1.
- Jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) – zdefiniowana jako stan pełnego dobrobytu fizycznego, psychicznego i społecznego, a nie tylko nieobecność choroby. Są to wyniki zgłaszane przez pacjentów w badaniu.
- Inne punkty końcowe
 - Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) – jest definiowany przez IRC jako czas od pierwszej dokumentacji odpowiedzi do momentu pierwszego udokumentowanego potwierdzenia postępującej choroby lub zgonu.
 - Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) – definiowany przez IRC jako odstęp między datą pierwszej podanej dawki leku i datą progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
 - Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) – definiowany jako odstęp między datą podania pierwszej dawki a datą zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Dawka tepotynibu wynosząca 500 mg raz dziennie jest wystarczająca do osiągnięcia trwałego zahamowania fosforylacji MET na poziomie >95% w ponad 90% populacji mieszanych guzów litych.

- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby: oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 10,8;
- Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii: oczekiwany ORR [%]: 49,1;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie: oczekiwana mediana DoR [miesiące]: 13,8.
- Wydłużenie przeżycia: oczekiwana mediana OS [miesiące]: 19,7;
- Istotna klinicznie poprawa w ocenie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30: zmiana o ≥ 6 pkt w stosunku do wartości w punkcie początkowym.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- Drilon 2020** Drilon A. et al. Antitumor activity of crizotin b in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nature medicine*, 2020, 26(1):47-51, doi.org/10.1038/s41591-019-0716-8.
- Paik 2020** Paik P. et al. Tepotinib in patients (pts) with NSCLC with MET exon 14 (METex14) skipping: Health-related quality of life (HRQoL). *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15_suppl, 9575-9575
- Stargardter 2021** Stargardter M. 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, *Journal of Medicinal Economics*, Volume 24, 2021 – Issue 1. Pages 816-827.
- Vuong 2018** Vuong H.G. et al. Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer – A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 123 (2018) 76–82
- Wolf 2022** Wolf J. et al., *Patient-reported outcomes in capmatinib-treated patients with METex14-mutated advanced NSCLC: Results from the GEOMETRY mono-1 study*, *Eur.J.Cancer* 2022; <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0959804922017841?token=AC733AC44CECB7F287E91F691AC89E8F9E267B33D4875F39CE5968AECDD1927537836E0757AD028B1A82DFA9156ADC4D&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230125062144> [dostęp: 19.01.2023].
- Yang 2022** Yang M. et al., Cost-Effectiveness of Tepotinib versus Capmatinib for the Treatment of Adult Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Mesenchymal–epithelial Transition Exon 14 (METex14) Skipping, *Value in Health*, 2023.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO 2022** American Society of Clinical Oncology, *Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline* <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.22.00825?role=tab> [dostęp 22.09.2022]
- ASCO 2022** American Society of Clinical Oncology, *Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline* <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.22.00824> [dostęp 22.09.2022]
- CADTH, 2022** Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CADTH, 2022, Kanada, <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0255%20Tepmetko%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final.pdf> [dostęp 05.01.2023]
- ESMO 2018** European Society for Medical Oncology, *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31710-7/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31710-7/pdf) [dostęp 27.09.2022]
- ESMO 2022** European Society for Medical Oncology, *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf> [dostęp 22.09.2022]
- ESMO-MCBS** https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=tepotinib [dostęp: 10.01.2023].
- G-BA 2022** Gemeinsamer Bundesausschuss, G BA, 2022, Niemcy https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5606/2022-09-01_AM-RL-XII_Tepotinib_D-781_BAnz.pdf [dostęp 05.01.2023]
- GKV, 2022** gesetzliche Krankenversicherung, GKV https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5606/2022-09-01_AM-RL-XII_Tepotinib_D-781_BAnz.pdf [dostęp: 05.01.2023]
- NCCN 2022** National Comprehensive Cancer Network, *Non-Small Cell Lung Cancer Version 4.2022* https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp 22.09.2022]
- NCPE, 2022** National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE, 2022, Irlandia, <https://www.ncpe.ie/drugs/tepotinib-tepmetko-hta-id-22025/> [dostęp: 05.01.2023]
- NICE 2022** National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2022, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta789/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-1107200477> [dostęp: 05.01.2023]
- OHIP, 2022** Ontario, Ministry of Health, OHIP, Pharmaceuticals and Devices Division, 2022 https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug_submissions/subm_stat_reports/pdf/tepmetko.pdf [dostęp: 05.01.2023]
- PTOK 2021** Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18. DOI: 10.5603/OCP.2021.0022. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf [dostęp: 26.09.2022].
- SMC, 2022** Scottish Medicines Consortium, SMC, 2022, Szkocja, <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6953/tepotinib-tepmetko-final-may-2022-amended-230622-for-website.pdf> [dostęp: 05.01.2023]
- TLV, 2023** TLV, 2023, Szwecja <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/tillfallig-subvention/avslutade/arkiv/2022-09-22-den-tillfalliga-subventionen-for-tepmetko-upphor.html?query=tepmetko> [dostęp: 05.01.2023]
- Zorginstituut Nederland, 2022** Zorginstituut Nederland, 2022, Niderlandy <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/brief/2022/04/29/brief-zorginstituut-sluiskandidaten-tweede-helft-2022> [dostęp 05.01.2023]

Pozostałe publikacje	
AOTMiT - OT.4311.12.2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację Tabrecta (capmatinib) we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET</i> , Nr: OT.4311.12.2020, Warszawa, 05.08.2020 r.
EMA, ChPL Tepmetko	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tepmetko https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tepmetko-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 05.01.2023]
EMA, EPAR Tepmetko	Assessment Report Tepmetko https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepmetko-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 05.01.2023]
EudraVigilance 2023	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages [dostęp: 06.02.2023].
FDA (FAERS) 2023	FDA Adverse Event Reporting System https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis [dostęp: 06.02.2023]
GBD 2019	Global Burden of Disease, http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool [dostęp: 05.03.2023].
Interna Szczeklika	https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1 . [dostęp: 26.09.2022].
NBP 2022	Narodowy Bank Polski, Kursy walut, https://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/kursya.html [dostęp: 03.10.2022].
NBP 2022	Narodowy Bank Polski, Kursy walut, https://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/kursya.html [dostęp: 29.09.2022].
NBP 2023	Narodowy Bank Polski, Kursy walut, https://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/kursya.html [dostęp: 05.01.2023].
NCT01982955	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01982955?term=tepotinib&cond=NSCLC&draw=2&rank=4
NCT02864992	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02864992?term=tepotinib&cond=NSCLC+Stage+IV&draw=2&rank=1
NCT03492437	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03492437?term=tepotinib&cond=NSCLC&draw=2&rank=5
NCT03531762	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03531762?term=tepotinib&cond=NSCLC&draw=2&rank=6
NCT03940703	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03940703?term=tepotinib&cond=NSCLC&draw=2&rank=3
NCT04739358	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04739358?term=tepotinib&cond=NSCLC&draw=2&rank=1
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 r.	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r [dostęp: 09.01.2023]
Opinia AOTMiT nr 133/2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 133/2020 z dnia 19 października 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</i> , Warszawa, 2020 r.
ORP nr 276/2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 276/2020 z dnia 19 października 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34)</i> , Warszawa, 2020 r.
Rek nr 22/2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”</i> , Warszawa, 2018 r.
Rek nr 23/2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 23/2017 z dnia 13 kwietnia 2017r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 10 ml, Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu o sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”</i> , Warszawa, 2017 r.
Rek nr 54/2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”</i> , Warszawa, 2018 r.
Rek nr 6/2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 6/2016 z dnia 2 lutego 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk, Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 120 sztuk, Vargatef (nintedanib), 150 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”</i> , Warszawa, 2016 r.
Rek nr 81/2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Vargatef (nintedanib) kod EAN: 5909991203900, we wskazaniu: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu</i> , Warszawa, 2017 r.
SRP nr 10/2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Vargatef (nintedanib) kod EAN: 5909991203887, we wskazaniu: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub</i>

	<i>przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu, Warszawa, 2016 r.</i>
SRP nr 147/2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2017 z dnia 4 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, Warszawa, 2017 r.</i>
SRP nr 23/2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2018 z dnia 19 marca 2018 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”, Warszawa, 2018 r.</i>
SRP nr 33/2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2017 z dnia 10 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku OPDIVO (niwolumab) kod EAN: 5909991220501, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”, Warszawa, 2017 r.</i>
SRP nr 54/2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2020 z dnia 10 sierpnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Tabrecta (capmatinib) we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET, Warszawa, 2020 r.</i>
SRP nr 8/2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Vargatef (nintedanib) kod EAN: 5909991203894, we wskazaniu: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu, Warszawa, 2016 r.</i>
SRP nr 9/2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Vargatef (nintedanib) kod EAN: 5909991203900, we wskazaniu: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu, Warszawa, 2016 r.</i>
URPL 2023	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa [dostęp: 06.02.2023].
WHO Vigi Access 2023	WHO VigiAccess Database, https://vigiaccess.org/ [dostęp: 06.02.2023].
WHO/IARC 2022	WHO International Agency for Research on Cancer https://gco.iarc.fr/tomorrow/en [dostęp: 30.09.2022].
Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 03.01.2022 r.	Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/167/Zarządzenie-1_2022_DSOZ [dostęp: 16.01.2023]

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1 EPAR Tepmetko – wybrane fragmenty

Disease or condition

The sought indication is: Tepmetko is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring mesenchymal-epithelial transition factor gene (MET) exon 14 (METex14) skipping alterations.

Epidemiology

Lung cancer remains the leading cause of cancer death in men and the second leading cause of cancer death in women worldwide, with 2.1 million new cases and 1.8 million deaths estimated globally for 2018 (Ferlay 2018). NSCLC accounts for 85% of all lung cancer cases (Navada 2006, Sher 2008) and the proportion of NSCLC patients with Stage IV disease (metastatic) at diagnosis has been reported in the range of 47% to 55%. Approximately 3% of NSCLCs harbour MET exon 14 (METex14) skipping alterations.

Biologic features

MET exon 14 (METex14) skipping alterations leads to a truncated MET receptor lacking the exon 14 encoded sequences. Deletion (i.e., skipping of exon 14) results in oncogenic activation of MET by expression of a truncated receptor with increased stability, as well as augmented and prolonged signalling capability, seemingly turning MET into an oncogenic driver (Cortot 2017).

Clinical presentation

Early and locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) is potentially curable with surgery or curative radiotherapy for early disease (stage I and II), and adjuvant systemic therapy (mainly stage II-III, cisplatin doublets for three-four cycles resulting overall in 4%–5% absolute survival improvement at 5 years). Locally advanced disease (stage III) is frequently treated with concurrent definitive chemoradiotherapy (CRT), also when deemed unresectable.

Management

For advanced disease (typically nonresectable stage IIIB and stage IV), cure is not expected due to the extension of disease, and systemic treatments are administered with the aims of mitigating symptoms and extending lifespan. The recent non-biomarker selected standard for patients without major comorbidities was chemotherapy with a platinum doublet. Benefit in survival (versus best supportive care) has been observed for such chemotherapy (HR 0.77, a 1-year survival gain of 9% and an increase from 4.5 months to 6 months in median survival; NSCLC Meta-Analysis Collaborative group, 2008). For combinations of cisplatin/carboplatin and paclitaxel/docetaxel/gemcitabine response rate (ORR 19%) and survival (OS median 8 months) did not differ significantly between regimens in patients who had not received prior chemotherapy (Shiller 2002). In a more recent RCT, higher activity was observed for chemotherapy (carboplatin/nab-P vs. carboplatin/paclitaxel; ORR 33% vs 25%) with longer OS medians (12 vs 11 months).

The advent of immune therapy has reshaped the first-line advanced treatment landscape. Combinations of PD-1/PD-L1/CTLA-4 directed therapies and platinum doublets have achieved ORR:s in the 40%-55% range, DoRs of 8-13 months, and notably OS medians of frequently 20+ months (14- 30). For patients with $\geq 50\%$ PD-L1 expression, pembrolizumab monotherapy is an option, with similar outcomes.

Second line options include checkpoint inhibitors and docetaxel/ramicirumab-docetaxel with ORRs of 14% -23%, DORs of 16-19 months (longer for pembrolizumab in PD-L1 $\geq 1\%$; KEYNOTE-010), and OS= medians of about 12 months, and platinum doublets for patients who received checkpoint-inhibitor monotherapy first line.

Currently there is no available treatment option that specifically targets advanced NSCLC harbouring= METex14 skipping alterations in EU. The median OS of METex14 NSCLC patients who never received a MET inhibitor was reported to be in the range of 8 to 11 months (Awad 2019, Wolf 2018). Furthermore, METex14 skipping alterations have been found to be most frequently reported in elderly patients (Schrock 2016, Awad 2019).

11.2 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 32. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tepmetko w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 05.01.2023)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	tepotinib OR Tepmetko	98
#2	non-small cell lung cancer OR non small cell lung carcinoma OR NSCLC OR Non-Small Cell Lung Cancer OR Nonsmall Cell Lung Cancer OR Non-Small-Cell Lung Carcinomas	101969
#3	mesenchymal-epithelial transition factor gene OR mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14 skipping alterations OR METex14 OR MET skipping alterations OR exon 14 skipping alterations OR MET exon 14 skip* alterations OR MET ex 14 OR MET ex14	851
#4	clinical control* trial* OR systematic review* OR randomized controlled trial* OR random* control* trial* OR meta-analysis OR meta analysis	1690938
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	4

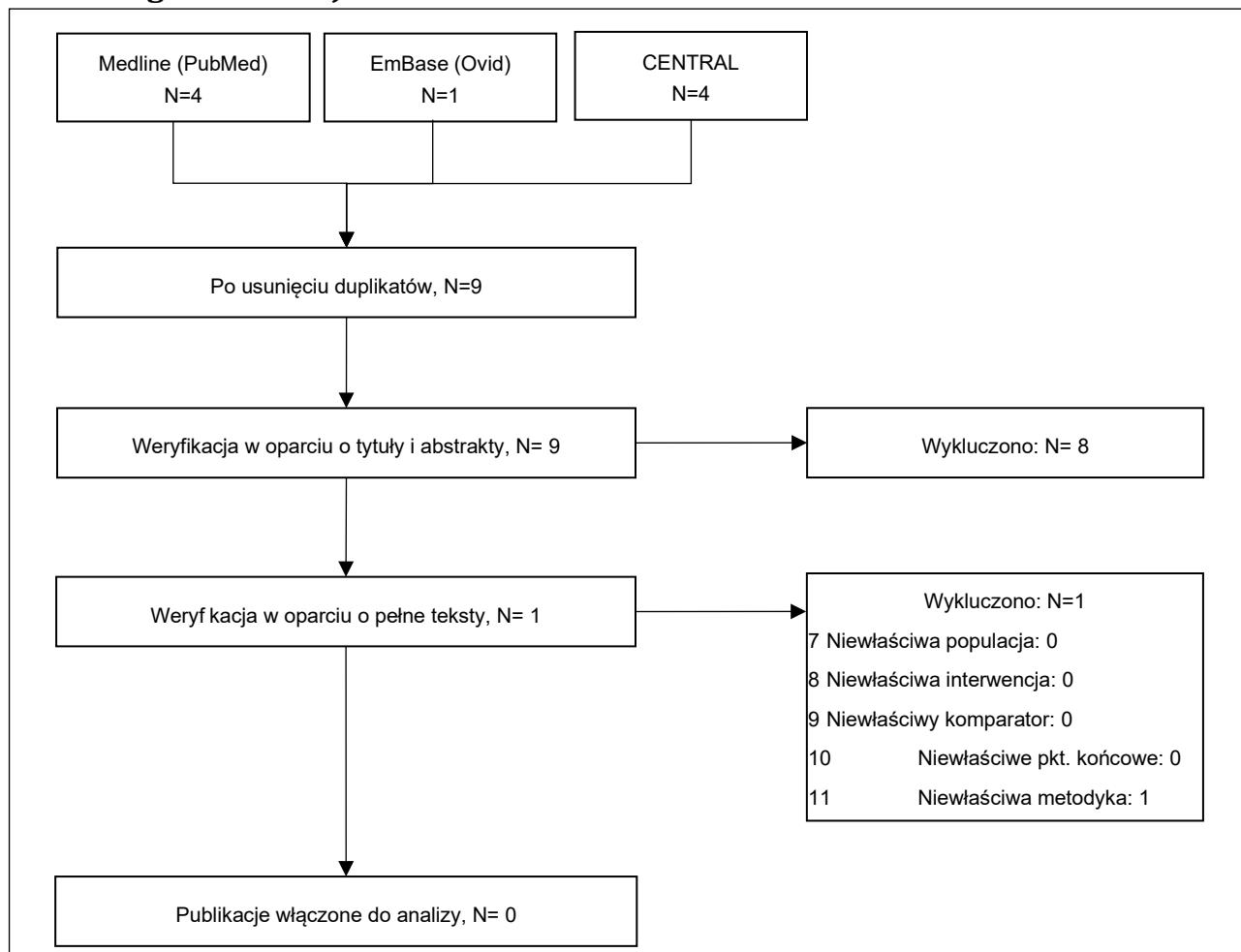
Tabela 33. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tepmetko w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 05.01.2023)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	tepotinib OR Tepmetko	42
#2	non small cell lung cancer OR non small cell lung carcinoma OR NSCLC OR Non-Small Cell Lung Cancer OR Nonsmall Cell Lung Cancer OR Non-Small-Cell Lung Carcinomas	17519
#3	mesenchymal-epithelial transition factor gene OR mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14 skipping alterations OR METex14 OR MET skipping alterations OR exon 14 skipping alterations OR MET exon 14 skip* alterations OR MET ex 14 OR MET ex14	825
#4	#1 AND #2 AND #3	4

Tabela 34. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tepmetko w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 05.01.2023)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(tepotinib or tepmetko).af	516
#2	(non small cell lung cancer OR non small cell lung carcinoma OR NSCLC OR Non-Small Cell Lung Cancer OR Nonsmall Cell Lung Cancer OR Non-Small-Cell Lung Carcinoma*).af	161734
#3	(mesenchymal-epithelial transition factor gene OR mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14 skipping alterations OR METex14 OR MET skipping alterations OR exon 14 skipping alterations OR MET exon 14 skip* alterations OR MET ex 14 OR MET ex14).af	365
#4	1 and 2 and 3	110
#5	(randomized controlled trial* or clinical controlled trial* or systematic review or metaanalysis or meta-analysis).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	10000
#6	exp "systematic review"/	387855
#7	5 or 6	389485
#8	4 and 7	1

11.3. Diagram selekcji badań



11.4. Strategia wyszukiwania analiz HTA

Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 05.01.2023)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1629623
#2	(tepotinib) OR (Tepmetko)	98
#3	(#1) AND (#2)	5

11.5. Diagram selekcji analiz HTA

