Tepotynib (Tepmetko®) w II i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *METex14*

Analiza kliniczna

healthquest.pl

Warszawa, 2026

Autorzy

[redacted]

Wkład pracy

[redacted]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Merck Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Zamawiający

Merck Sp. z o.o.
Aleje Jerozolimskie 142 B
02-305 Warszawa

Spis treści

Spis treści 2

Wykaz skrótów i akronimów 5

Streszczenie 7

1 Analiza problemu decyzyjnego 18

2 Cel analizy 19

3 Metodyka 20

3.1 Strategia wyszukiwania badań 20

3.2 Kryteria kwalifikacji badań 21

3.3 Strategia ekstrakcji danych 22

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań 22

3.5 Metody syntezy danych 25

3.6 Metody porównania pośredniego 25

4 Wyniki 30

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych 30

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych 30

4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy 32

4.3 Heterogeniczność badań 44

4.4 Analiza skuteczności 49

4.4.1 Data odcięcia danych: 20 listopada 2022 r. 50

4.4.2 Data odcięcia danych: 20 maja 2024 r. – analiza długoterminowa 63

4.5 Analiza skuteczności w podgrupach 70

4.5.1 Data odcięcia danych: 20 listopada 2022 r. 70

4.5.2 Data odcięcia danych: 20 maja 2024 r. – analiza długoterminowa 72

4.6 Analiza bezpieczeństwa 79

4.6.1 Data odcięcia danych: 20 listopada 2022 r. 79

4.6.2 Data odcięcia danych: 24 maja 2024 r. – analiza długoterminowa 89

4.7 Wyniki analizy MAIC 92

4.7.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS) 92

4.7.2 Przeżycie całkowite (OS) 95

4.7.3 QALY 99

4.7.4 Analiza wrażliwości 100

4.8 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL 101

4.8.1 Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) 101

4.8.2 Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) 103

4.8.3 Baza Vigibase 105

4.8.4 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) 106

5 Ograniczenia 107

6 Dyskusja 109

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody 109

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych 110

6.2.1 Data odcięcia danych: 20 listopada 2022 r. 111

6.2.2 Data odcięcia danych: 24 maja 2024 r. – analiza długoterminowa 115

6.3 Wyniki analizy MAIC 118

6.4 Wyniki innych analiz 119

7 Wnioski 123

8 Aneks 124

8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla tepotynibu 124

8.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla docetakselu 126

8.3 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla nintedanibu 129

8.4 Kryteria Cook'a 133

8.5 Skala AMSTAR II 133

8.6 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane 137

8.7 Skala NICE dla badań jednoramiennych 141

8.8 Skala NOS 141

8.8.1 Badania kohortowe 141

8.8.2 Badania kliniczno-kontrolne 142

8.9 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych dla tepotynibu 145

8.10 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych dla tepotynibu 145

8.11 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dla tepotynibu 147

8.12 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dla tepotynibu 148

8.13 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dla docetakselu w monoterapii 154

8.14 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dla docetakselu w monoterapii 154

8.15 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dla docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem 155

8.16 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dla docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem 156

8.17 Przegląd systematyczny badań klinicznych dla komparatorów w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca 157

8.17.1 Metodyka 157

8.17.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych 158

8.17.3 Metodologia badań 161

8.17.4 Wiarygodność zakwalifikowanych badań 165

8.17.5 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach 167

8.17.6 Opis populacji 172

8.17.7 Opis punktów końcowych 177

8.17.8 Analiza skuteczności 178

8.17.9 Analiza bezpieczeństwa 185

8.18 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy 191
8.18.1 Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych RECIST 1.1 191
8.18.2 Skala sprawności ECOG 192
8.18.3 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 192
8.18.4 Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 195
8.18.5 Kwestionariusz EQ-5D-5L 196
8.18.6 Kwestionariusz LCSS 198
8.19 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej 200
Spis rycin 201
Spis tabel 204
Bibliografia 210

Wykaz skrótów i akronimów

ACN	Bezwzględna liczba neutrofili (ang. *absolute neutrophil count*)
AE	Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*)
AESI	Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*)
AIDS	Zespół nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immunodeficiency syndrome*)
ALP	Fosfataza zasadowa
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
BM	Przerzuty do mózgu (ang. *brain metastases*)
BOR	Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *best overall response*)
CCT	Kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. *clinical controlled trial)*
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	Odpowiedź całkowita (ang. *complete response*)
DCR	Wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate)
DoR	Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*)
ECOG	ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*)
EPAR	Publiczne sprawozdanie oceniające (ang. *European public assessment report)*
EOT	Zakończenie aktywnego leczenia (ang. *end of active treatment*)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)
GGN	Górna granica normy
GHS	Skala ogólnego stanu zdrowia (ang. *Global Health Score*)
HBV	Wirusowe zapalenie wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*)
HCV	Wirusowe zapalenie wątroby typu C (ang. *hepatitus C virus*)
HIV	Wirus ludzkiego niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*)
HR	Iloraz ryzyka (ang. *Hazard Ratio*)
HRQoL	Jakośc życia zależna od stanu zdrowia (ang. *health-related quality of life*)
ILD	Śródmiąższowa choroba płuc (ang. *interstitial lung diseases)*
INR	Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. *International Normalized Ratio)*
IRC	Niezależny Komitet Oceniający (ang. *Independent Review Committee*)
ITT	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*)
LCC	ang. *Lung Cancer Symptom Scale*
MAIC	Porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji - dopasowaniu populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison)*
MMRM	Model mieszanych efektów dla powtarzanych pomiarów (ang. *mixed-effect model for repea-ted measure*)
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell lung cancer*)
NNT	Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat*)

NNT	Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*)
NOS	ang. *Newcastle-Ottawa Scale*
NSCLC	Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell lung cancer*)
OR	Iloraz szans (ang. *Odds Ratio*)
ORR	Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. o*bjective response rate*)
OS	Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)
PD	Progresja choroby (ang. *progressive disease*)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*)
PR	Odpowiedź częściowa (ang. *partial response*)
pRCT	Pagmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. *pragmatic randomized controlled trial)*
PRO	Wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcome*)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*)
PSM	Parametryczne modele przeżycia (ang. parametric survival models)
RANO-BM	ang. *Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases*
RCT	Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. *randomised controlled trial)*
RD	Różnica ryzyka (ang. *Risk Difference*)
RR	Ryzyko względne (ang. *Relative Risk*)
SD	Stabilizacja choroby (ang. *stable disease*)
TEAE	Zdarzenia niepożadane występujące w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*)
TRAE	Zdarzenia niepożadane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse event*)
TTD	Czas do pogorszenia (ang. *time to deterioration*)
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*)

Streszczenie

Tło kliniczne

Rak płuca (ICD-10: C34), znany również jako nowotwór złośliwy pochodzenia oskrzelowego lub nowotwór oskrzelopochodny, obejmuje nowotwory rozwijające się w tchawicy, oskrzelach oraz pęcherzykach płucnych. Nowotwór ten rozwija się z komórek nabłonkowych, które wyścielają drogi oddechowe, a jego najczęstszym miejscem powstawania są oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuc oraz drobne oskrzeliki. Pierwotne nowotwory płuca dzielą się na podstawie ich morfologii na dwie główne grupy: niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), który występuje u 80-85% pacjentów (w obrębie którego wyróżnia się raka płaskonabłonkowego, niepłaskonabłonkowego - gruczołowego i wielkokomórkowego) oraz drobnokomórkowy rak płuca (DRP), diagnozowany u 15% pacjentów. Ryzyko zachorowania na raka płuca zwiększa się wraz z wiekiem, z większością przypadków występujących po 50. roku życia (96% u mężczyzn i 95% u kobiet), z około 50% przypadków rejestrowanych po 65. roku życia.

Rak płuca w początkowych stadiach często nie powoduje żadnych objawów, a gdy się one pojawiają, są bardzo ogólne i mogą przypominać infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc lub gruźlicę. Wraz z postępem nowotworu jednym z pierwszych niepokojących sygnałów bywa kaszel, szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących lub cierpiących na kaszel przewlekły. Do innych często zgłaszanych dolegliwości należą duszności, ból w klatce piersiowej, krwioplucie oraz nawracające lub przewlekłe zapalenia płuc. Nowotwór ten jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Szacuje się, że około 70% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w chwili rozpoznania znajduje się już w nieoperacyjnym stadium III lub IV. Średni pięcioletni wskaźnik przeżycia dla niedrobnokomórkowego raka płuca, uwzględniający wszystkie stadia choroby, wynosi około 18% i jest silnie zróżnicowany w zależności od stopnia zaawansowania - od 68-92% w stadium I do poniżej 1-10% w stadium IV. W Polsce tylko około 14,5% pacjentów z rakiem płuca przeżywa pięć lat po rozpoznaniu. Retrospektywne badanie przeprowadzone przez Tong i wsp. (2016) wykazało, że oprócz stadium choroby ($p<0,001$), potwierdzone mutacje *METex14* (HR=2,156; 95% CI: 1,096; 4,242 były niezależnymi czynnikami złego rokowania dla przeżycia całkowitego pacjentów (ang. *overall survival*, OS).

Receptor MET jest kodowany przez onkogen MET, zlokalizowany na długim ramieniu ludzkiego chromosomu 7 (7q31). Wykazano, że MET wykazuje homologię do rodziny receptorowych kinaz tyrozynowych oraz że jego ligandem jest czynnik wzrostu hepatocytów (ang. *hepatocyte growth factor*, HGF). Dogłębna znajomość biologii tego receptora w tkankach prawidłowych przyczyniła się do lepszego zrozumienia roli HGF i MET w nowotworzeniu. Nieprawidłowa sygnalizacja osi HGF-MET sprzyja proliferacji nowotworu, inwazyjnemu wzrostowi, angiogenezie oraz tworzeniu przerzutów. Somatyczne mutacje wpływające na miejsca splicingowe eksonu 14. genu *MET* (ang. *MET exon 14 skipping*, METex14), kodującego region przybłonowy, zostały po raz pierwszy opisane w drobnokomórkowym a następnie w niedrobnokomórkowym raku płuca oraz w innych typach nowotworów. Mutacje te obejmują mutacje punktowe, insercje lub delecje i prowadzą do trwałej utraty regionu przybłonowego z transkryptu MET. Mutacje prowadzące do pominięcia 14. eksonu (*METex14*) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego wykluczają się wzajemnie z innymi czynnikami onkogennymi, takimi jak *EGFR*, *KRAS* czy *BRAF* oraz rearanżacjami *ALK* czy *ROS1*. Jednocześnie mogą współwystępować z innymi aberracjami genetycznymi, w tym amplifikacją *MET*, *MDM2*, *CDK4*, a także z mutacjami *PI3KCA*.

W leczeniu raka płuca wyróżnia się kilka podejść: leczenie radykalne, które ma na celu całkowite wyleczenie choroby; leczenie paliatywne, które koncentruje się na przedłużeniu życia pacjenta, którego wyleczenie jest już niemożliwe; leczenie objawowe, którego głównym celem jest poprawa jakości życia pacjenta. Wybór metody leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od stopnia zaawansowania nowotworu, kondycji poszczególnych organów oraz ogólnego stanu zdrowia pacjenta. Dostępne opcje leczenia niezależnie od linii leczenia obejmują: leczenie operacyjne, radioterapię, chemioterapię, radiochemioterapię, leczenie ukierunkowane molekularnie oraz immunoterapię.

Tepotynib jest wysoce selektywnym, silnym, odwracalnym, kompetycyjnym wobec adenozynotrifosforanu, drobnocząsteczkowym inhibitorem MET typu Ib. Mechanizm działania tepotynibu w

sposób zależny od dawki polega na blokowaniu fosforylacji 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) (ChPL Tepmetko). We wrześniu 2019 r. tepotynib uzyskał w Stanach Zjednoczonych status terapii przełomowej w leczeniu zaawansowanego NDRP z mutacją *METex14*.

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa tepotynibu (Tepmetko®) w monoterapii w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 (*METex14*) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z obecną mutacją *METex14* w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy:

- 1 otwarte, kohortowe badanie kliniczne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym (stadium IIIB/IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 (*METex14*) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego lub amplifikacją MET – VISION (NCT02864992).

Z powodu braku bezpośrednich porównań z tepotynibem w badaniu VISION oraz braku danych dotyczących wyników skuteczności alternatywnych terapii w populacji z mutacją *METex14*, przeprowadzono pośrednie porównanie wyników badań skorygowane metodą dopasowania (ang. *match-adjusted indirect comparison*, MAIC). Wyniki analizy MAIC zostały dostarczone przez wnioskodawcę (Batteson 2024). W analizie MAIC uwzględniono jedno badanie dot. tepotynibu – nierandomizowane i jednoramienne badanie VISION oraz jedno badanie randomizowane dla docetakselu w monoterapii (REVEL) i jedno badanie randomizowane dla nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem (LUME-Lung 1), obejmujące pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy przyjmowali uprzednio leczenie immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na związkach platyny. Po dokładnym przeanalizowaniu heterogeniczności badań dot. tepotynibu i wybranych komparatorów odstąpiono od przeprowadzenia uproszczonego porównania pośredniego metodą Buchera (1997). Badania istotnie różniły się między sobą pod względem metodologicznym oraz klinicznym.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Skuteczność leczenia i profil bezpieczeństwa tepotynibu (Tepmetko®) w monoterapii w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *METex14* i progresją choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii

opartej na związkach platyny oceniano na podstawie nierandomizowanego, otwartego, kohortowego badania klinicznego VISION.

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu pochodzące z połączonej analizy kohorty A i C, stratyfikowane według metody biopsji (pozytywna biopsja płynna [L+]/pozytywna biopsja tkanki guza [T+]), z wyodrębnieniem subpopulacji wcześniej leczonej (2L+), zgodnie z populacją wnioskowaną. Do kategoryzacji linii leczenia wzięto pod uwagę tylko wcześniejsze terapie lekami przeciwnowotworowymi podawane w przypadku choroby zaawansowanej (stadium IIIB/C) lub przerzutowej (stadium IV).

Podczas przedstawionej daty odcięcia danych (20 listopad 2022 roku), mediana czasu obserwacji wynosiła ponad 35,0 miesięcy dla pacjentów z kohorty A i dłuższej niż 18,0 miesięcy dla pacjentów z kohorty C. Łącznie dla kohorty A+C mediana czasu obserwacji wynosiła 32,6 miesiące. Analiza długoterminowa obejmowała okres leczenia w wysokości 7,5 miesiąca (19 pacjentów otrzymywało tepotynib przez ≥48 miesięcy a maksymalny okres leczenia wynosił 83 miesiące), natomiast okres obserwacji powyżej 3 lat.

Wyniki badania VISION we wnioskowane1j populacji zostały opisane na podstawie głównej pełnotekstowej publikacji Mazieres 2023 (z datą odcięcia danych 22 listopada 2022 roku), wraz z protokołem i suplementem, Paik 2020, trzech abstraktach konferencyjnych (Smit 2022, Viteri 2023, Reinmuth 2024), w dokumentach udostępnionych przez firmę oraz w rejestrze badań klinicznych (https://clinicaltrials.gov/study/NCT02864992). Wyniki uzupełniono o dane pochodzące z analizy długoterminowej (z datą odcięcia 24 maja 2024 roku), opisanej w abstraktach konferencyjnych: Felip 2025, Gasking 2025, Gasking 2025a, Gasking 2025b, Gasking 2025c, Griesinger 2025, Mazieres 2025 Viteri 2025.

Data odcięcia danych: 20 listopada 2022 r.

Skuteczność

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 32,6 miesięcy (zakres: 0,3; 71,9), przy dacie odcięcia danych 20 listopada 2022 roku, łącznie dla kohorty A i kohorty C:

- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wynosił 51,4% (95% CI: 45,8; 57,1). Analizując najlepszą ogólną odpowiedź na leczenie (ang. *best overall response*, BOR), wykazano, że ponad połowa pacjentów (51,1%) osiągnęła częściową odpowiedź na leczenie, a kolejne 24,9% pacjentów zgłosiło stabilizację choroby,
- wskaźnik kontroli choroby (DCR) wynosił 76,0% (95% CI: 70,9-80,7),,
- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (mDOR) wynosiła 18,0 miesięcy (95% CI: 12,4-46,4),
- czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosił 11,2 miesiąca (95% CI: 9,5; 13,8),
- mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 19,6 miesiąca (95% CI: 16,2; 22,9), przy łącznej liczbie 200 zgonów. Wskaźnik 12-miesięcznego przeżycia wynosił 72,0% (95% CI: 59; 81), natomiast wskaźnik 24-miesięcznego przeżycia – 48,0% (95% CI: 35; 59).

W przypadku pacjentów wcześniej leczonych (2L+, n=149):

- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 45,0% (95% CI: 36,8; 53,3),w tym 45,7% (95% CI: 35,2-56,4) dla pacjentów leczonych jedynie w 2. linii, po jednej wcześniejszej terapii (n=92),
- wskaźnik kontroli choroby (DCR) wynosił 73,8% (95% CI: 66,0; 80,7), w tym 75,0% (95% CI: 64,9; 83,4) dla pacjentów leczonych jedynie w 2. linii,

- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (mDOR) wyniosła 12,6 miesiąca (95% CI: 9,5; 18,5), w tym również 12,6 miesiąca (95% CI: 8,3-18,5) dla pacjentów leczonych jedynie w 2. linii,
- mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 11,0 miesięcy (95% CI: 8,2; 13,7), w tym 10,9 miesiąca (95% CI: 8,2; 13,8) dla pacjentów leczonych jedynie w 2. linii,
- mediana przeżycia całkowitego (mOS) wyniosła 19,3 miesiąca (95% CI: 15,6; 22,3), w tym 20,0 miesięcy (95% CI: 16,6-24,5) dla pacjentów leczonych jedynie w 2. linii. Wskaźnik 12-miesięcznego przeżycia wynosił 68,0% (95% CI: 59; 75), natomiast wskaźnik 24-miesięcznego przeżycia - 38,0% (95% CI: 30; 46).

Poniższa tabela przedstawia podsumowanie skuteczności leczenia w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją METex14, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION, zgodnie z oceną IRC.

Podsumowanie skuteczności tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023).

Punkt końcowy	T+ i/lub L+	T+	L+
Populacja ogólna			
Liczba pacjentów, n	313	208	178
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), n (%) [95% CI]	161 (51,4%) [45,8; 57,1]	113 (54,3%) [47,3; 61,2]	92 (51,7%) [44,1; 59,2]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR), n (%) [95% CI]	238 (76,0%) [70,9; 80,7]	168 (80,8%) [74,7; 85,9]	128 (71,9%) [64,7; 78,4]
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [95% CI] (miesiące)	18,0 [12,4; 46,4]	18,0 [10,8; 46,4]	15,2 [9,7; 33,6]
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana [95% CI] (miesiące)	11,2 [9,5; 13,8]	13,7 [11,0; 17,1]	8,9 [7,8; 11,0]
Przeżycie całkowite (OS), mediana [95% CI] (miesiące)	19,6 [16,2; 22,9]	22,9 [18,8; 28,5]	17,6 [12,6; 21,3]
Populacja wcześniej leczona (2L+)			
Liczba pacjentów, n	149	97	83
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), n (%) [95% CI]	67 (45,0%) [36,8; 53,3]	48 (49,5%) [39,2; 59,8]	36 (43,4%) [32,5; 54,7]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR), n (%) [95% CI]	110 (73,8%) [66,0; 80,7]	76 (78,4%) [68,8; 86,1]	56 (67,5%) [56,3; 77,4]
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [95% CI] (miesiące)	12,6 [9,5; 18,5]	12,4 [8,3; 18,0]	12,4 [8,4; 33,6]
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana [95% CI] (miesiące)	11,0 [8,2; 13,7]	11,5 [8,2; 14,7]	8,2 [5,7; 11,0]
Przeżycie całkowite (OS), mediana [95% CI] (miesiące)	19,3 [15,6; 22,3]	20,4 [17,0; 25,5]	16,2 [12,0; 21,0]

* Czas trwania odpowiedzi na leczenie został obliczony tylko dla pacjentów z potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią. L+ - wykrycie *METex14* w próbce biopsji płynnej; T+ - wykrycie *METex14* w próbce biopsji tkankowej; ORR - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*); DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); DOR - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); PFS - czas przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*); OS - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*).

Spośród 57 pacjentów z udokumentowanymi przerzutami do mózgu na początku badania, ogólnoustrojowy odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, uwzględniającymi zmiany zarówno wewnątrzczaszkowe, jak i pozaczaszkowe, wyniósł 56,1% (95% CI: 42,4; 69,3) w populacji ogólnej oraz 48,3% (95% CI: 29,4; 67,5) w populacji pacjentów wcześniej leczonych; wskaźnik kontroli choroby (DCR) wynosił 77,2% (95% CI: 64,2; 87,3), podczas gdy dla pacjentów bez przerzutów do mózgu - 76,2% (95% CI: 70,5; 81,3); mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (mDOR) wyniosła 9,0 miesiąca (95% CI: 5,6; NO), podczas gdy dla pacjentów bez przerzutów do mózgu - 19,4 miesiąca (95% CI: 13,4; NO); mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 8,5 miesiąca (95% CI: 6,8; 19,4), podczas gdy dla pacjentów bez przerzutów do mózgu - 12,1 miesiąca (95% CI: 9,7; 14,8); mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 17,5 miesiąca (95% CI: 10,3; 22,3), podczas gdy dla pacjentów bez przerzutów do mózgu - 19,6 miesiąca (95% CI: 16,1; 23,0).

Podczas analizy pierwotnej przeprowadzonej na kohorcie A po medianie czasu obserwacji wynoszącej co najmniej 9 miesięcy (data odcięcia danych: 01 stycznia 2020 roku), średnie zmiany względem wartości wyjściowych w zakresie kaszlu, ocenianego jako część skali objawów EORTC QLQ-LC13, przekroczyły wcześniej zdefiniowaną minimalnie istotną klinicznie różnicę (10 punktów), co wskazywało na zmniejszenie nasilenia objawów; natomiast objawy duszności i bólu w klatce piersiowej pozostawały stabilne. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 32,6 miesięcy (zakres: 0,3; 71,9) łącznie dla kohorty A i kohorty C (ostatnia data odcięcia danych: 20 listopad 2022 roku), wartości EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L, pozostawały stabilne w czasie, a wyniki były spójne pomiędzy zbiorami analiz L+ i T+. W połączonym zbiorze analiz kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 dla kohorty A + C, wykazano, że tendencja poprawy w zakresie intensywności i nasilenia kaszlu utrzymywała się do końca czasu obserwacji dostępnych danych, przy czym minimalna klinicznie istotna różnica wynosząca 10 punktów została osiągnięta w cyklach 5, 21, 45, 49 i 53. W przypadku duszności nasilenie objawów pozostawało generalnie stabilne w czasie. W przypadku bólu w klatce piersiowej nasilenie objawów również pozostawało ogólnie stabilne, z tendencją do ich zmniejszania w ujęciu liczbowym, a skorygowane średnie zmiany względem wartości wyjściowych osiągnęły minimalną klinicznie istotną różnicę 10 punktów w cyklach 41, 49 i 53. W trakcie leczenia tepotynibem ogólna HRQoL pozostawała stabilna u pacjentów z przerzutami do mózgu, wątroby, nadnerczy lub kości. Wyniki dotyczące objawów w tych grupach wykazywały tendencję do poprawy kaszlu przy jednoczesnej stabilności duszności i bólu w klatce piersiowej.

Bezpieczeństwo

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 32,6 miesięcy (zakres: 0,3; 71,9), przy dacie odcięcia danych 20 listopada 2022 roku, łącznie dla kohorty A i kohorty C:

- większość pacjentów (99,0%) doświadczyła ≥1 jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego występującego w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE), z czego 64,9% pacjentów miało TEAE o ≥3 stopniu nasilenia,
- redukcje dawkowania z powodu TEAE zgłoszono u 36,1% pacjentów, z czego 33,5% miało co najmniej jedno TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki tepotynibu. Obrzęk obwodowy był najczęstszym TEAE prowadzącym do redukcji dawki (15,7%),
- przerwy w podawaniu leczenia (tymczasowe przerwanie leczenia) z powodu TEAE zgłoszono u 52,7% pacjentów, z czego 43,1% miało co najmniej jedno TEAE związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia,

- zaprzestanie leczenia z powodu TEAE zgłoszono u 24,9% pacjentów, z czego 14,7% miało co najmniej jedno TEAE związane z leczeniem prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia tepotynibem,
- najczęstszymi TEAE były: obrzęk obwodowy (72,5%), hipoalbuminemia (32,9%), nudności (30,7%), biegunka (28,8%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (29,1%), duszność (22,0%) i zmniejszony apetyt (21,4%),
- większość pacjentów (91,7%) doświadczyła zdarzeń niepożądanych, które uznano za związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse event*, TRAE), przy czym u 34,8% pacjentów miały 3. lub wyższy stopień nasilenia, u 33,5% pacjentów konieczna była redukcja dawki, a 14,7% pacjentów przerwało leczenie z powodu TRAE,
- najczęstszym TRAE był obrzęk obwodowy (n=210; 67,1%). Inne TRAE występujące u ponad 20% pacjentów obejmowały: hipoalbuminemię (n=74; 23,6%), nudności (n=73; 23,3%), biegunkę (n=70; 22,4%) oraz wzrost stężenia kreatyniny we krwi (n=69; 22,0%) i dotyczyły głównie 1-2. stopnia nasilenia,
- ciężkie TEAE wystąpiły u 50,8%. Najczęstszymi poważnymi TEAE (zgłoszonymi u >3% pacjentów) były wysięk opłucnowy (6,1%), zapalenie płuc (5,4%) i postęp choroby (4,2%),
- odnotowano łącznie 200 zgonów (63,9% całej populacji). Większość zgonów była spowodowana postępem choroby (157; 50,2%),
- wśród zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESI) zaobserwowano występowanie zwiększonej aktywności amylazy i lipazy w surowicy (odpowiednio u 11,2% i 9,3% pacjentów), choroby śródmiąższowej płuc (1,3%) i zapalenia płuc (1,9%).

W poniższej tabeli przedstawiono profil bezpieczeństwa tepotynibu w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* z kohorty A + C, w zależności od sposobu biopsji (Mazieres 2023, dane Wnioskodawcy).

Punkt końcowy	L+, n=178	T+, n=208	T+ i/lub L+, n=313
Jakiekolwiek TEAE, n (%)			
Jakiekolwiek TEAE	177/178 (99,4%)	206/208 (99,0%)	310/313 (99,0%)
TEAE związane z leczeniem	159/178 (89,3%)	195/208 (93,8%)	287/313 (91,7%)
Ciężkie TEAE	97/178 (54,5%)	93/208 (44,7%)	159/313 (50,8%)
Ciężkie TEAE związane z leczeniem	24/178 (13,5%)	35/208 (16,8%)	49/313 (15,7%)
Jakikolwiek zgon, n (%)	126/178 (70,8%)	120/208 (57,7%)	200/313 (63,9%)
Jakiekolwiek TEAE związane z leczeniem, według stopnia ciężkości, n (%)			
TEAE prowadzące do zgonu	28/178 (15,7%)	19/208 (9,1%)	41/313 (13,1%)
TEAE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	1/178 (0,6%)	2/208 (1,0%)	3/313 (1,0%)

Punkt końcowy	L+, n=178	T+, n=208	T+ i/lub L+, n=313
TEAE prowadzące do czasowego przerwania leczenia	85/178 (47,8%)	116/208 (55,8%)	165/313 (52,7%)
TEAE związane z leczeniem, prowadzące do czasowego przerwania leczenia	67/178 (37,6%)	98/208 (47,1%)	135/313 (43,1%)
TEAE prowadzące do całkowitego przerwania leczenia	41/178 (23,70%)	51/208 (24,5%)	78/313 (24,9%)
TEAE związane z leczeniem, prowadzące do całkowitego przerwania leczenia	21/178 (11,8%)	34/208 (16,3%)	46/313 (14,7%)
TEAE prowadzące do zmniejszenia dawkowania	58/178 (32,6%)	83/208 (39,9%)	113/313 (36,1%)
TEAE związane z leczeniem, prowadzące do zmniejszenia dawkowania	54/178 (30,3%)	77/208 (37,0%)	105/313 (33,5%)

TEAE - zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*); L+ - wykrycie METex14 w próbce biopsji płynnej; T+ - wykrycie METex14 w próbce biopsji tkankowej.

Data odcięcia danych: 24 maja 2024 r. - analiza długoterminowa

Skuteczność

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 3 lata, przy dacie odcięcia danych 24 maja 2024 roku, łącznie dla kohorty A i kohorty C:

- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wynosił 51,8% (95% CI: 46,1; 57,4). W przypadku pacjentów otrzymujących tepotynib w drugiej i kolejnych liniach leczenia (2L+), czyli wcześniej leczonych (n=149), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 45,0% (95% CI: 36,8; 53,3),
- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wynosiła 18,0 miesiąca (95% CI: 12,6; 31,8). W przypadku pacjentów otrzymujących tepotynib w drugiej i kolejnych liniach leczenia (2L+), czyli wcześniej leczonych (n=149), mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wynosiła 12,6 miesiąca (95% CI: 9,5; 18,5),
- mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 11,2 miesiąca (95% CI: 9,5; 13,8). W przypadku pacjentów leczonych w 2L+, mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 11,0 miesiąca (95% CI: 8,2; 13,7),
- mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 19,7 miesiąca (95% CI: 16,2; 22,3). W przypadku pacjentów leczonych w 2L+, mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 19,3 miesiąca (95% CI: 15,6; 21,0).

Poniższa tabela przedstawia podsumowanie skuteczności leczenia w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją METex14, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION, zgodnie z oceną IRC.

Podsumowanie skuteczności tepotynibu w analizie długoterminowej u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023).

Punkt końcowy	Populacja ogólna, n=313	Populacja wcześniej leczona (2L+), n=149
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), % [95% CI]	51,8% [46,1; 57,4]	45,0% [36,8; 53,3]
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [95% CI] (miesiące)	18,0 [12,6; 31,8]	12,6 [9,5; 18,5]
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana [95% CI] (miesiące)	11,2 [9,5; 13,8]	11,0 [8,2; 13,7]
Przeżycie całkowite (OS), mediana [95% CI] (miesiące)	19,7 [16,2; 22,3]	19,3 [15,6; 21,0]

ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*); czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); PFS – czas przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*); OS – czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*).

U 57 pacjentów z udokumentowanymi przerzutami do mózgu na początku badania, ORR wynosił 56,1%, w porównaniu ORR na poziomie 50,8% u pacjentów bez przerzutów do mózgu (n=256). W podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu ocenianymi jako zmiany docelowe według kryteriów RANO-BM (n=15), wewnątrzczaszkowy ORR wynosił 66,7%, a wskaźnik kontroli choroby (DCR) - 86,7%. Mediana DOR wynosiła 9,0 miesięcy, w porównaniu z 19,4 miesiąca u pacjentów bez przerzutów do mózgu;

Wśród pacjentów analizowanych pod kątem jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL), średnia zmiana (± SD) względem wartości wyjściowej w EORTC QLQ-C30 oceniana z wykorzystaniem skali ogólnego stanu zdrowia wyniosła -7,1 (26,66), natomiast w EQ-5D-5L oceniana z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej wyniosła -10 (23,7). Podobnie, wyniki objawów EORTC QLQ-LC13 dla kaszlu, duszności i bólu w klatce piersiowej wyniosły odpowiednio -6,1 (28,16) (n=175), 7,1 (21,05) (n=175) i -2,3 (28,13) (n=174) (wartości ujemne wskazywały na poprawę).

Bezpieczeństwo

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 3 lata, łącznie dla kohorty A i kohorty C (ostatnia data odcięcia danych: 24 maja 2024 roku),

- większość pacjentów (99,0%) doświadczyła ≥1 zdarzenia niepożądanego o dowolnym stopniu nasilenia, z czego 68,4% pacjentów miało zdarzenia niepożądane o ≥3 stopniu nasilenia,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) o dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 91,7% pacjentów, w tym u 36,1% wystąpiły TRAE o ≥3. stopniu nasilenia.
- poważne TRAE występowały u 16,0% pacjentów, podczas gdy 15,7% pacjentów przerwało leczenie z powodu TRAE,
- TRAE doprowadziły do redukcji dawki u 104 pacjentów (33,2%), przerwania otrzymywania danego leczenia u 137 pacjentów (43,8%), trwałego zakończenia leczenia u 49 pacjentów (15,7%) oraz zgonu u 3 pacjentów (1,0%),
- najczęściej zgłaszanym TRAE był obrzęk obwodowy (u 66,7% pacjentów o dowolnym stopniu nasilenia, w tym u 11,8% o ≥3. stopniu nasilenia).

W poniższej tabeli przedstawiono profil bezpieczeństwa teportynibu podczas analizy długoterminowej w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *MET2x14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa tepotynibu podczas analizy długoterminowej u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* z kohorty A + C (Mazieres 2025, Gasking 2025).

Punkt końcowy	Populacja całkowita, n=313	
	AE o dowolnej przyczynie, n (%)	AE związane z leczeniem (TRAE), n (%)
Jakiekolwiek AE	310/313 (99,0%)	287/313 (91,7%)
Ciężkie AE	171/313 (54,6%)	50/313 (16,0%)
AE o ≥3. stopniu nasilenia	214/313 (68,4%)	113/313 (36,1%)
AE o ≥4. stopniu nasilenia	59/313 (18,8%)	12/313 (3,8%)
AE prowadzące do zgonu	43/313 (13,7%)	3/313 (1,0%)
AE prowadzące do zmniejszenia dawki	114/313 (36,4%)	104/313 (33,2%)
AE prowadzące do czasowego zakłócenia leczenia	172/313 (55,0%)	137/313 (43,8%)
AE prowadzące do całkowitego przerwania leczenia	84/313 (26,8%)	49/313 (15,7%)

AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*); TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related odverse events*).

Analiza MAIC

Nie zidentyfikowano badań, w których w sposób bezpośredni porównano tepotynib z docetakselem w monoterapii lub w skojarzeniu z nintedanibem. W celu oszacowania względnego efektu terapii tepotynibem w porównaniu z wybranymi komparatorami do analizy zakwalifikowano łącznie trzy badania obejmujące dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z progresją po wcześniejszej linii leczenia, tj. jedno nierandomizowane badanie kliniczne fazy II dla tepotynibu i po jednym randomizowanym badaniu klinicznym dla docetakselu w monoterapii (REVEL) i docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem (LUME-Lung 1). Wyniki analizy MAIC zostały dostarczone przez wnioskodawcę (Batteson 2024).

Wyniki PFS w porównaniu z danymi z badań klinicznych w ogólnej populacji NDRP przy zastosowaniu podejścia MAIC wykazały, że pacjenci otrzymujący tepotynib mieli przewidywaną dłuższą medianę przeżycia wolnego od progresji (PFS) niż pacjenci otrzymujący standardowe leczenie w populacjach wcześniej nieleczonych i wcześniej leczonych. W populacji wcześniej leczonej wykazano, że tepotynib zapewnia wydłużenie mediany PFS o 6,4 miesiąca w porównaniu z docetakselem w monoterapii (mediana PFS odpowiednio 9,7 vs 3,2 miesiąca) oraz o 5,1 miesiąca w porównaniu z docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem (mediana PFS odpowiednio 8,5 vs 3,5 miesiąca).

Wyniki OS w ogólnej populacji NDRP wykazały, że stosowanie tepotynibu wiąże się z wyższym prawdopodobieństwem dłuższego przeżycia (OS) w porównaniu do pacjentów otrzymujących standardowe leczenie w populacjach wcześniej nieleczonych i wcześniej leczonych. W populacji wcześniej leczonej, mediana OS została oszacowana na 18,2 miesiąca dla tepotynibu w porównaniu z 13,1 miesiąca dla docetakselu w połączeniu z nintedanibem, co daje medianę przeżycia dłuższą o 5,1 miesiąca. W

porównaniu z monoterapią docetakselem, tepotynib wykazuje medianę przeżycia dłuższą o 12,8 miesiąca (mediana OS: 21,8 vs 9,0 miesiąca).

W deterministycznej analizie bazowej, przeprowadzonej w horyzoncie życia, leczenie tepotynibem wiązało się z uzyskaniem większej liczby skorygowanych o jakość lat życia (QALY) w porównaniu ze wszystkimi analizowanymi komparatorami. W populacji wcześniej leczonej, szacuje się, że tepotynib daje zysk QALY zarówno w stanie „bez progresji", jak i „z progresją", z całkowitym zyskiem QALY wynoszącym odpowiednio +0,85 i +0,75 w porównaniu z docetakselem w monoterapii oraz w skojarzeniu z nintedanibem, z czego odpowiednio +0,74 i +0,54 przypada na stan „bez progresji". W przypadku porównania z danymi uzyskanymi z badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistych, tepotynib wiązał się z całkowitym zyskiem QALY wynoszącym +0,48 w porównaniu z chemioterapią.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu (Tepmetko®) w monoterapii w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *METex14* i progresją choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny w porównaniu z docetakselem w monoterapii i nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem, zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 analizę MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) opracowaną przez Batteson i wsp. (2024). Zidentyfikowana analiza została przedstawiona w zasadniczej części analizy.

Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że tepotynib w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 (*METex14*) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego i progresją choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny wiązał się z osiągnięciem odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) na poziomie 51,8% u wszystkich pacjentów z kohorty A i kohorty C. W przypadku pacjentów wcześniej leczonych, odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 45,0%. Analizując najlepszą ogólną odpowiedź na leczenie przy dacie odcięcia danych 20 listopada 2022 roku, wykazano, że ponad połowa pacjentów osiągnęła częściową odpowiedź na leczenie, a jedna czwarta pacjentów zgłosiła stabilizację choroby. Jak wskazują wyniki badania VISION, leczenie tepotynibem w drugiej i kolejnych liniach leczenia wiązało się z osiągnięciem wskaźnika kontroli choroby (DCR) na poziomie 73,8%, z medianą czasu trwania odpowiedzi na leczenie (mDOR) 12,6 miesiąca, medianą przeżycia wolnego od progresji (PFS) równą 11,0 miesięcy i medianą przeżycia całkowitego (mOS) na poziomie 19,3 miesiąca. Analiza długoterminowa potwierdziła wyniki analiz pierwotnych.

Pomimo ograniczeń bazy dowodowej, przeprowadzona analiza MAIC wykazała, że tepotynib wykazał dłuższy okres przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) a także poprawia jakość życia poprzez opóźnienie progresji w porównaniu z docetakselem w monoterapii, docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem a także w porównaniu ze standardową chemioterapią, którą oceniono na podstawie danych pochodzących z rejestru badan przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej. Wyniki modelu wykazały, że niezależnie od źródła danych i metodologii, tepotynib jest skutecznym leczeniem w zaawansowanym NDRP z obecną mutacją *METex14* u dorosłych.

Biorąc pod uwagę wysoką zapadalność i śmiertelność z powodu raka płuca, niejednorodność nowotworu, bardzo słabe rokowanie, obecność mutacji METex14 sprzyjającej wzrostowi guza, inwazji i przerzutom oraz brak leczenia celowanego, konieczne jest wprowadzenie nowych możliwości leczenia w celu poprawy wyników i wydłużenie przeżycia pacjentów, u których występuje największa nieza-

spokojona potrzeba medyczna. Preparat Tepmetko® (tepotynib) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)", rozszerzając możliwości terapeutyczne w populacji pacjentów z NDRP po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego oraz z mutacją *METex14*, dla której w chwili obecnej nie jest refundowana żadna substancja czynna.

1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa tepotynibu (Tepmetko®) w monoterapii w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 (*METex14*) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego i progresją choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1 Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego z progresją po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na związkach platyny, leczenie w drugiej i kolejnych liniach, zgodnie z proponowanymi zapisami Programu Lekowego
Interwencja (I)	Tepmetko® (tepotynib) w monoterapii, stosowany zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) oraz planowanymi modyfikacjami zapisów w Programie Lekowym
Komparator (C)	• Docetaksel w monoterapii, • Docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: • odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), • wskaźnik kontroli choroby (DCR), • czas trwania odpowiedzi (DoR), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • jakość życia. Ocena bezpieczeństwa: • raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	• randomizowane badania kliniczne, • przeglądy systematyczne • w ocenie skuteczności praktycznej: badania obserwacyjne (kontrolowane).

3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych dotyczących tepotynibu (Tepmetko®) w monoterapii w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *METex14* i progresją choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu (Tepmetko®) w monoterapii w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *METex14* i progresją choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny.

- Medline (PubMed): do 14.01.2026,
- EMBASE (Embase.com): do 14.01.2026,
- Cochrane Library: do 14.01.2026.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- ang. *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
    - NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*),
    - IQWIG (ang. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
    - CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
    - HAS (fr. *Haute Autorité de Santé*),
    - PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [redacted] a następnie sprawdzona przez drugiego [redacted] W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [redacted] W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów [redacted]

Wyszukiwanie badań pierwotnych dla komparatorów, docetakselu w monoterapii oraz nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem, przeprowadzono odrębnie. Szczegółowy opis metodyki przeglądu badań dla komparatorów przedstawiono w aneksie 8.17.

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.

Do przeglądu badań wtórnych kwalifikowano przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook'a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badan klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.4), a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo tepotynibu (Tepmetko®) w monoterapii w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *METex14* i progresją choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny.

Tab. 2 Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14. (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, w II i kolejnych liniach leczenia.	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Tepmetko® (tepotynib) w monoterapii, stosowany zgodnie z zapisami ChPL oraz planowanymi modyfikacjami zapisów w programie lekowym B.6.	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	• Docetaksel w monoterapii, • Nintedanib w skojarzeniu z docetakselem.	Niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	Ocena skuteczności: • wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR), • czas trwania odpowiedzi (DoR), • wskaźnik kontroli choroby (DCR), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • jakość życia. Ocena bezpieczeństwa: • raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Typ badań	Opracowania pierwotne: • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, • badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, • badania obserwacyjne, • analizy *post hoc* oraz abstrakty i plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające nowych i istotnych danych do publikacji pełnotekstowych. Badania efektywności praktycznej: • jakiekolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Opracowania wtórne: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.	• badania *in vitro*, • badania na zwierzętach, • opisy przypadków, • serie przypadków dotyczące <10 pacjentów, • artykuły przeglądowe i poglądowe.
Stan publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych.	• raporty badań klinicznych, • listy do redakcji.
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim	Publikacje w innych językach niż angielski i polski

ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); DoR – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania [redacted] a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza [redacted] pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Randomizowane badania kliniczne

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg *Cochrane Collaboration*. Wykorzystano wersję 2 narzędzia *Cochrane* do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT ocenia się z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2 wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2 ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych"), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: „tak", „prawdopodobnie tak", „nie", „prawdopodobnie nie" oraz „brak informacji". Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2.

Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2 oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome.

Opracowania wtórne

Metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR II, w której uwzględniane są cechy badań wtórnych, będące krytycznymi domenami: protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu, adekwatność wyszukiwania literatury, uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań, ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu, adekwatność metod meta-analitycznych, uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu oraz ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (Aneks 8.5). Przegląd może być oceniony jako:

- wysokiej jakości - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań,
- umiarkowanej jakości - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie,
- niskiej jakości - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu,

- krytycznie niskiej jakości - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i niezapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań (AMSTAR).

Badania obserwacyjne

Za pomocą kwestionariusza NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*, aneks 8.8) oceniano wiarygodność badań obserwacyjnych kohortowych z grupą kontrolną lub kliniczno-kontrolnych (skala NOS). Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania,
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (ang. *superiority,* ang. *non-inferiority, ang. equivalent*).

Badania jednoramienne

Do oceny jakości badań jednoramiennych użyto skali NICE, którą przedstawiono w aneksie 8.7 (skala NICE).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).

Tab. 3 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. *randomised controlled trial*, RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. *pragmatic randomized controlled trial*, pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. *clinical controlled trial*, CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (ang. *relative risk*, *RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, *RD*). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku oraz jeżeli badania charakteryzowałyby się identycznym okresem obserwacji obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (NNT, ang. *number needed to treat* lub NNH, ang. *number needed to harm*). W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR), wraz z 95% przedziałem ufności. W przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference*, *MD*) obliczano na podstawie dostępnych danych.

Do analizy wykorzystywano program RevMan wersja 5.3 oraz Microsoft Excel 365.

3.6 Metody porównania pośredniego

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT, w przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego. Porównanie pośrednie powinno zostać przeprowadzone z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej, np. metodą Buchera, porównania sieciowego metodą Bayesa, metaanalizy sieciowej metodą Lumley'a lub metaregresji (AOTMiT 2016).

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) można rozważyć wykorzystanie innych metod, takich jak:

- proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. *naive comparison*);
- porównanie z danymi historycznymi (ang. *benchmarking with historical controls*);
- porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji - dopasowaniu populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, MAIC) (AOTMiT 2016).

Z powodu braku bezpośrednich porównań z tepotynibem w badaniu VISION oraz braku danych dotyczących wyników skuteczności alternatywnych terapii w populacji z mutacją *METex14*, przeprowadzono pośrednie porównanie wyników badań skorygowane metodą dopasowania (ang. *match-adjusted indirect comparison*, MAIC). Wyniki analizy MAIC zostały dostarczone przez wnioskodawcę (Batteson 2024). W analizie MAIC uwzględniono jedno badanie dot. tepotynibu – nierandomizowane i jednoramienne badanie VISION oraz jedno badanie randomizowane dla docetakselu w monoterapii (REVEL) i jedno badanie randomizowane dla nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem (LUME-Lung 1), obejmujące pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy przyjmowali uprzednio leczenie immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na związkach platyny.

Analiza MAIC jest metodą porównania pośredniego, która ma na celu zniesienie heterogeniczności klinicznej wynikającej z odmiennej charakterystyki populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Zniesienie heterogeniczności badań ma na celu wiarygodne porównanie interwencji (AOTMiT 2019).

Analiza MAIC wymaga dostępu do danych indywidualnych pacjentów przynajmniej jednej interwencji, w przeciwieństwie do klasycznego porównania pośredniego wykorzystującego zagregowane dane z publikacji badań. Na podstawie danych od indywidualnych pacjentów wykonuje się ważenie efektu interwencji tak, aby określić jaki wynik zdrowotny powinien być uzyskany w populacji badania z ramienia komparatora (AOTMiT 2019).

3.6.1 Przyjęte założenia

Celem porównania było oszacowanie długoterminowej korzyści wynikającej ze stosowania tepotynibu w porównaniu z obecnym standardem opieki, wykorzystując model ekonomiczny przedstawiony NICE do oceny tepotynibu w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z modyfikacjami genu *MET* (NICE 2024). Z powodu braku zatwierdzonych terapii dla pacjentów z NDRP z mutacją *METex14* w momencie przeprowadzania analizy, obecny standard opieki opierał się na terapiach stosowanych w leczeniu ogólnego NDRP w Anglii i Walii, w tym immunoterapii z chemioterapią lub bez niej u pacjentów wcześniej nieleczonych oraz chemioterapii u pacjentów wcześniej leczonych.

Według ekspertów klinicznych, pacjenci wcześniej leczeni w praktyce w Wielkiej Brytanii zazwyczaj otrzymywali schematy zawierające chemioterapię, ponieważ większość z nich prawdopodobnie otrzymałaby immunoterapię w pierwszej linii lub na wcześniejszym etapie choroby. Do najczęściej stosowanych chemioterapii u pacjentów z NDRP należy monoterapia

docetakselem oraz docetaksel w połączeniu z nintedanibem (Vargatef®), który został zalecany przez NICE w lipcu 2015 r. dla wcześniej leczonego, miejscowo zaawansowanego, przerzutowego lub miejscowo nawrotowego NDRP o histologii gruczolakoraka (NICE 2015).

Przeprowadzono pośrednie porównanie skorygowane metodą dopasowania (ang. *match-adjusted indirect comparison*, MAIC) w celu porównania tepotynibu z wyżej wymienionymi terapiami w populacji pacjentów wcześniej leczonych, wykorzystując najistotniejsze kluczowe badanie w populacji ogólnego NDRP. Aby porównać tepotynib z wybranymi komparatorami w populacji wcześniej leczonej, wykorzystując najistotniejsze kluczowe badanie w populacji ogólnego NDRP, wybrano:

- dla docetakselu dostępnych było kilka badań, ze względu na powszechne stosowanie docetakselu jako ramienia kontrolnego. Za najbardziej odpowiednie uznano badanie REVEL, ponieważ było to najnowsze badanie, które nie było ograniczone przez dobór pacjentów w oparciu o ekspresję PD-L1 ani przez immunoterapię jako terapię następczą (Garon 2014),
- dla docetakselu w połączeniu z nintedanibem wybrano kohortę pacjentów z gruczolakorakiem z badania LUME-Lung 1 (Reck 2014).

Autorom badania nie udało się dopasować proporcji pacjentów z NDRP z mutacją *METex14* między populacjami, co wpłynęło na porównywalność wyników. Te ograniczenia podkreślają różnice w cechach populacji nieważonej (takie jak średni wiek i status palenia), co zmniejszyło efektywną wielkość próby, dodatkowo zwiększając niepewność tego porównania. W związku z tym przeprowadzono także analizę z wykorzystaniem danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji pacjentów z NDRP z mutacją *METex14*, leczonych standardowymi terapiami (Batteson 2022). Dane na poziomie pacjenta były dostępne z pięciu zestawów danych z rejestrów rzeczywistych, dlatego zastosowano ważenie według skorygowanego wskaźnika skłonności (ang. *propensity score weighting*), aby zrównoważyć cechy pacjentów z zestawów danych rzeczywistych względem kohorty VISION, po zastosowaniu kryteriów włączenia i wyłączenia z badania VISION. W zestawach danych z warunków rzeczywistych uwzględniono różne terapie; jednak liczba pacjentów była zbyt mała, aby rozważać poszczególne schematy terapeutyczne osobno. W związku z tym terapie sklasyfikowano do grup: immunoterapia lub chemioterapia.

Wyniki przedstawiono jako medianę oraz łączny przyrost lat życia skorygowanych o jakość (ang. *quality-adjusted life-year*, QALY) oraz przeżycia dla przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) i przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS). Krzywe przeżycia zostały zwalidowane względem zewnętrznej literatury, a niepewność oszacowań oceniono przy użyciu probabilistycznej analizy wrażliwości.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS)

Do prognozowania długoterminowego wymagane było ekstrapolowanie przeżycia w celu określenia PFS (stosowanego do obliczenia odsetka pacjentów w stanie „bez progresji" w czasie) oraz OS (stosowanego do obliczenia odsetka pacjentów żyjących w czasie oraz w stanie „z progresją").

W przypadku wybranych komparatorów opublikowane krzywe Kaplana-Meiera zostały zdigitalizowane, a następnie wygenerowano pseudodane na poziomie pacjenta przy użyciu algo-

rytmu Guyota (Guyot 2012). Dla tepotynibu wykorzystano dostępne dane na poziomie pacjenta z badania VISION, podzielone na kohorty nieleczone i wcześniej leczone. Dla każdego porównania dane dotyczące tepotynibu zostały ponownie zważone względem opublikowanych danych, stosując opisaną powyżej metodologię MAIC. Dane na poziomie pacjenta z rejestrów danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej zostały zważone względem badania VISION przy użyciu ważenia według skorygowanego wskaźnika skłonności (ang. *propensity score weighting*) i wykorzystane dla kohort porównawczych immunoterapii i/lub chemioterapii.

Do danych PFS i OS dopasowano parametryczne modele przeżycia (ang. *parametric survival models*, PSM) wykorzystując rozkłady: wykładniczy, gamma, uogólniony gamma, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny oraz Weibulla. Wybór najbardziej odpowiedniego rozkładu dokonano zgodnie z dokumentem technicznym *NICE Decision Support Unit Technical Support Document 14*. W celu oszacowania oczekiwanego przeżycia w długim okresie czasu zwrócono się również o opinię ekspertów klinicznych, aby zapewnić, że wybrane krzywe generują klinicznie wiarygodne prognozy.

Jakość życia związana ze stanem zdrowia (HRQoL)

Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) pacjentów w badaniu VISION była oceniana przy użyciu pięciowymiarowego, pięciopoziomowego kwestionariusza *European Quality of Life* (EQ-5D-5L) co 6. tygodni od 1 cyklu leczenia do 9. miesiąca, a następnie co 12. tygodni aż do progresji choroby, zgonu lub wycofania zgody na udział w badaniu. Po progresji kwestionariusze były wypełniane przez okres do 30 dni. Dane te posłużyły do określenia wartości użyteczności (ang. *utility*) dla poszczególnych stanów zdrowia dla tepotynibu oraz komparatorów.

Na potrzeby modelu ekonomicznego zastosowano algorytm konwersji (ang. *crosswalk*) opracowany przez van Hout i wsp. (2012), aby przekształcić wyniki EQ-5D-5L na odpowiedzi pięciowymiarowego, trójpoziomowego kwestionariusza *European Quality of Life* (EQ-5D-3L) w oparciu o brytyjski zestaw wartości, zgodnie z preferencjami NICE obowiązującymi w momencie składania wniosku (NICE 2013). Do danych dot. użyteczności (ang. *utility*) dopasowano regresje liniowe z efektami mieszanymi w celu wsparcia interpretacji zmian użyteczności w zależności od statusu progresji choroby (Yang 2023). Zastosowanie modeli liniowych z efektami mieszanymi pozwala uwzględnić zależności w danych (tj. skorelowane powtarzane pomiary u tych samych pacjentów) przy ocenie ogólnego średniego wzorca zmian w czasie.

Do modelu uwzględniono również ujemne wartości użyteczności (ang. *disutilities*) związane ze zdarzeniami niepożądanymi, które odzwierciedlają pogorszenie jakości życia, stosowane jednorazowo w pierwszym cyklu modelu. Do oszacowania częstości zdarzeń niepożądanych dla tepotynibu wykorzystano związane z leczeniem zdarzenia niepożądane o ≥3 stopniu nasilenia i częstości występowania u powyżej 5% pacjentów z badania VISION. Ujemne wartości użyteczności zaczerpnięto z opublikowanych źródeł, a czas trwania zdarzeń niepożądanych określono na podstawie badania VISION.

Konsekwencją korzystania z częstości zdarzeń niepożądanych zaczerpniętych z literatury dla grup porównawczych jest ograniczone raportowanie niektórych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z tepotynibem, dla którego można uwzględnić wszystkie zgłoszone zdarzenia

niepożądane w badaniu VISION. W związku z tym podejście to może skutkować mniejszymi wartościami ujemnymi użyteczności dla grup porównawczych w porównaniu z tepotynibem, biorąc pod uwagę oczekiwany lepszy profil bezpieczeństwa tepotynibu w porównaniu.

3.6.2 Analiza wrażliwości

Przeprowadzono szeroką walidację modelowanych krzywych zarówno wewnętrznie, poprzez porównanie z danymi z badania, jak i zewnętrznie, poprzez odniesienie do alternatywnych zestawów danych oraz oczekiwań klinicznych. Modelowane krzywe porównywano z danymi z badania wizualnie oraz w określonych punktach orientacyjnych, aby upewnić się, że są ze sobą dobrze dopasowane.

W tym badaniu w przypadku scenariusza bazowego przedstawiono wyniki dotyczące mediany i całkowitych QALY oraz przeżycia, które odzwierciedlają prognozowane PFS i OS w perspektywie całego życia pacjenta, połączone z wynikami HRQoL. Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA) dla parametrów skuteczności (parametryczne modele przeżycia, cechy pacjentów, zdarzenia niepożądane i wartości użyteczności), aby wykazać wpływ i rozkład oszacowanego zysku QALY na podstawie 1000 symulacji. Dodatkowo przeprowadzono analizy scenariuszowe w celu oceny wrażliwości krzywych w scenariuszu bazowym, poprzez wybór alternatywnych, klinicznie wiarygodnych rozkładów.

4 Wyniki

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu (Tepmetko®) w monoterapii w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *METex14* i progresją choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny w porównaniu z docetakselem w monoterapii i nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem, zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 analizę MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) opracowaną przez Batteson i wsp. (2024), wraz z suplementem. Zidentyfikowana analiza została przedstawiona w zasadniczej części analizy.

Zakwalifikowane badania wtórne zestawiono w aneksie 8.9, natomiast wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia w aneksie 8.10.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań dla tepotynibu (Tepmetko®) w monoterapii w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *METex14* i z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [redacted] W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby [redacted]

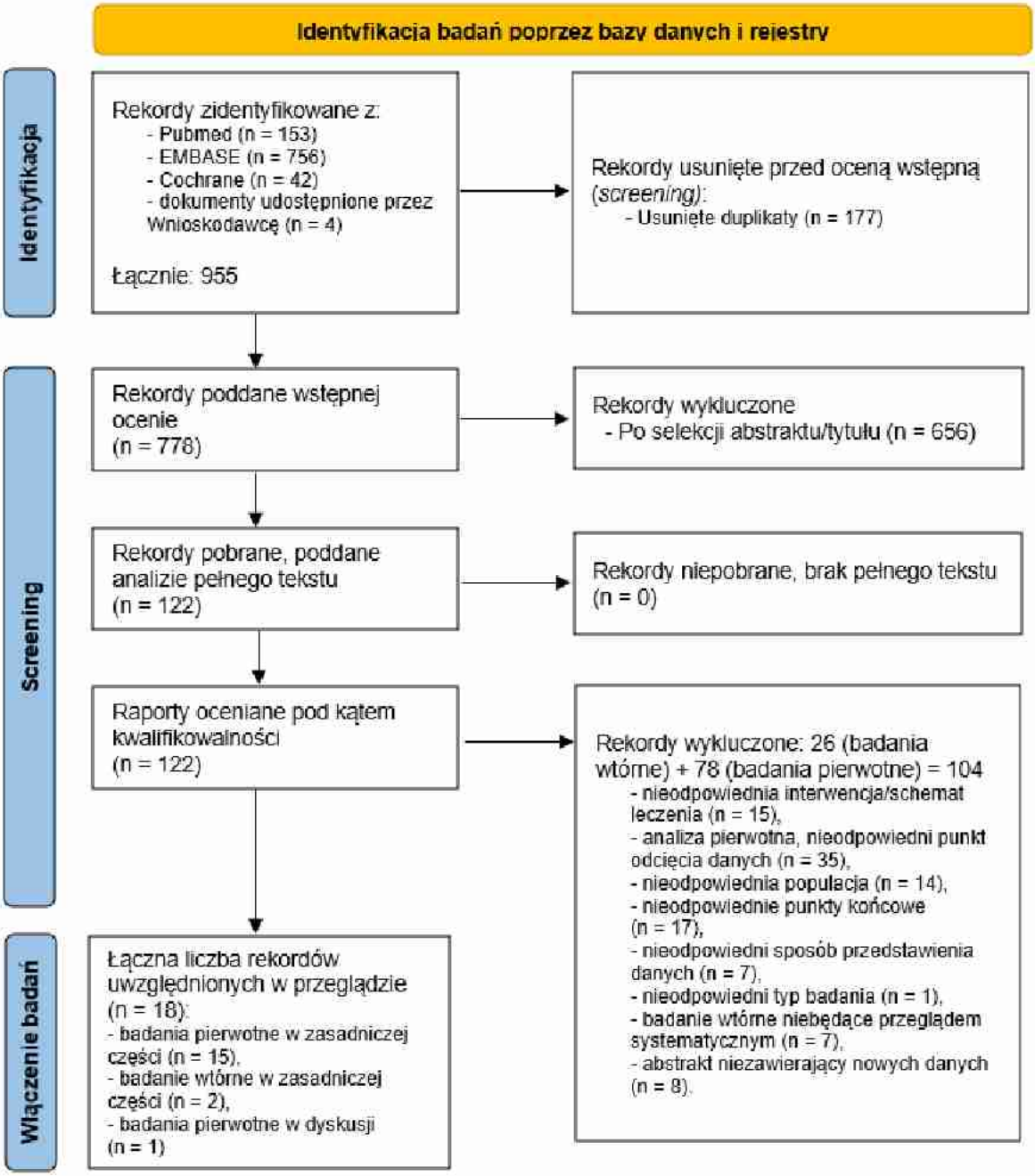
Do dnia 14.01.2026 r. zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej:

- 1 nierandomizowane, otwarte, kohortowe badanie kliniczne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym (stadium IIIB/IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego lub amplifikacją MET – VISION (NCT02864992).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu przedstawiono na Ryc. 1.

Listę publikacji z badan pierwotnych włączonych do przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu zestawiono w aneksie 8.11, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.12.

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do analizy.



Wyszukiwanie badań pierwotnych dla dwóch wybranych komparatorów – docetakselu w monoterapii i docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem przeprowadzono odrębnie. W toku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu z docetakselem w monoterapii lub w skojarzeniu z nintedanibem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* i progresją choroby po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na związkach platyny. Szczegółowy opis metodologii i wyników przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów przedstawiono w aneksie 8.17.

4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.2.1.1Metodologia badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu (Tepmetko®) w monoterapii w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *METex14* i progresją choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny włączono:

- 1 nierandomizowane, otwarte, kohortowe badanie kliniczne II fazy, spełniające predefiniowane kryteria kwalifikacji: VISION (NCT02864992).

Charakterystykę badania VISION przedstawiono w Tab. 4 i Tab. 5.

Badanie VISION było nierandomizowanym, otwartym, międzynarodowym, wieloośrodkowym i wielokohortowym badaniem II fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo tepotynibu. Populację stanowili dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (stadium IIIB/IV) z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 (*METex14*) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego i progresją choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny.

Badanie VISION pierwotnie zostało podzielone na dwie części. W części pierwszej skupiono się na ocenie kohorty A i B, natomiast w części drugiej postanowiono włączyć do badania dodatkowych pacjentów, aby rozszerzyć populację i potwierdzić istniejące wyniki dla kohorty A. Leczenie i obserwacja kohorty C miała zostać rozpoczęta po zakończeniu naboru pacjentów do kohorty A. Kryteria kwalifikowalności i harmonogram ocen dla kohorty C miały być takie same jak te dotyczące rekrutacji do kohorty A. Tym samym, do badania VISION włączono 3 kohorty pacjentów:

- kohorta A (rekrutacja od września 2016 do grudnia 2019 roku, n=152) i kohorta C (niezależna kohorta, zaprojektowana w celu potwierdzenia ustaleń z kohorty A, dodana w marcu 2019 roku, rekrutacja od sierpnia 2019 do maja 2021 roku, n=161), obejmujące pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji *METex14*, niezależnie od obecności amplifikacji genu *MET*,
- kohorta B, obejmująca pacjentów posiadających dodatni wynik testu na obecność amplifikacji genu *MET* i ujemny wynik na obecność mutacji *METex14* (n=24).

Wszyscy uczestnicy, niezależnie od kohorty, otrzymywali 500 mg tepotynibu raz dziennie (odpowiadającej 450 mg aktywnej substancji) w cyklach trwających 21 dni, aż do postępu choroby, śmierci lub wystąpienia działań niepożądanych, co skutkowało przerwaniem lub wycofaniem zgody.

Badanie zostało przeprowadzone na pacjentach w wieku co najmniej 18 lat, z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją polegającą na pominięciu eksonu 14 genu MET (ang. *MET exon 14 skipping*). Wszyscy pacjenci musieli mieć chorobę mierzalną zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych RECIST, w wersji 1.1, oraz sprawność ogólną ocenianą na poziomie 0 lub 1 według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Pacjenci mogli otrzymać wcześniej maksymalnie dwie linie leczenia z powodu choroby zaawansowanej lub przerzutowej. Do udziału w badaniu kwalifikowano również pacjentów z przerzutami do mózgu, u których stan neurologiczny był stabilny i u których dawka glikokortykosteroidów była

stopniowo zmniejszana, a także pacjentów z nieleczonymi, bezobjawowymi przerzutami do mózgu o największym wymiarze ≤1 cm. Kryteria wykluczenia z udziału w badaniu obejmowały obecności aktywujących mutacji *EGFR* i rearanżacji *ALK*, objawowe przerzuty od mózgu i niestabilny stan neurologiczny pacjenta, nierozwiązana toksyczność o 2. lub wyższym stopniu nasilenia po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym, wcześniejsza chemioterapia, terapia biologiczna, radioterapia, terapia hormonalna w celach przeciwnowotworowych, terapia celowana lub inna eksperymentalna terapia przeciwnowotworowa w ciągu 21 dni przed pierwszą dawką leczenia próbnego, przebyta lub obecna choroba nowotworowa inna niż niedrobnokomórkowy rak płuca czy wcześniejsze leczenie innymi lekami ukierunkowanymi na mutację szlak HGF/c-MET.

Prospektywne wykrywanie mutacji *METex14* przeprowadzano centralnie na podstawie krążącego wolnego DNA (cfDNA) wyizolowanego z osocza (tzw. biopsja płynna), z wykorzystaniem panelu sekwencjonowania nowej generacji *Guardant360* (obejmującego 73 geny), lub poprzez analizę RNA uzyskanego ze świeżych bądź archiwalnych (utrwalonych w formalinie i zatopionych w parafinie, FFPE) wycinków guza z zastosowaniem testu *Oncomine Focus Assay* (obejmującego 52 geny). Jednoczesne zastosowanie obu metod biopsji nie było warunkiem udziału w badaniu.

Mediana czasu leczenia wynosiła 7,5 miesiąca, natomiast mediana czasu obserwacji wynosiła ponad 35,0 miesięcy w kohorcie A i więcej niż 18,0 miesięcy w kohorcie C (przy dacie odcięcia danych: 20 listopad 2022 roku). Mediana czasu obserwacji w kohortach A i C łącznie wynosiła 32,6 (zakres: 0,3–71,9) miesiąca. Analiza długoterminowa obejmowała okres leczenia w wysokości 7,5 miesiąca (19 pacjentów otrzymywało tepotynib przez ≥48 miesięcy a maksymalny czas trwania leczenia wynosił 83 miesiące), natomiast okres obserwacji powyżej 3 lat.

Odpowiedź kohorty A na leczenie wykazała silną i trwałą aktywność kliniczną tepotynibu, na podstawie którego tepotynib został zatwierdzony do stosowania w kilku krajach na świecie, w tym przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA). Choć badanie VISION ma charakter wielokohortowy, główną podstawę dowodową w niniejszej analizie stanowią wyniki badania VISION pochodzące z oceny pacjentów z połączonych kohort A oraz C. W niniejszym opracowaniu skoncentrowano się na zbiorczej analizie subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych (ang. previously *treated*), co jest zgodne z populacją wskazaną we wniosku refundacyjnym (II i kolejne linie leczenia). Wybór połączonej kohorty A+C podyktowany jest koniecznością zapewnienia najwyższej dostępnej mocy dowodowej. Uwzględnienie danych z kohorty C pozwoliło na istotne zwiększenie liczebności grupy badawczej przy jednoczesnym zachowaniu dłuższego okresu obserwacji (ang. *follow-up*), co ma kluczowe znaczenie dla wiarygodności oceny parametrów skuteczności oraz długofalowego bezpieczeństwa stosowania tepotynibu.

Wyniki badania VISION we wnioskowanej populacji zostały opisane na podstawie głównej pełnotekstowej publikacji Mazieres 2023 (z datą odcięcia danych 22 listopada 2022 roku), wraz z protokołem i suplementem, Paik 2020, trzech abstraktach konferencyjnych (Smit 2022, Viteri 2023, Reinmuth 2024), w dokumentach udostępnionych przez firmę oraz w rejestrze badań klinicznych (https://clinicaltrials.gov/study/NCT02864992). Wyniki uzupełniono o dane pochodzące z analizy długoterminowej (z datą odcięcia 24 maja 2024 roku), opisanej w abstraktach konferencyjnych: Felip 2025, Gasking 2025, Gasking 2025a, Gasking 2025b, Gasking 2025c, Griesinger 2025, Mazieres 2025 Viteri 2025. W ramach niniejszej analizy odstąpiono od przedstawienia wyników analizy w podgrupie azjatyckiej.

Tab. 4 Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *METex14*.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
VISION (NCT02864992)	Wieloośrodkowe (ośrodki w Stanach Zjednoczonych, Austrii, Belgii, w Chinach, Francji, Niemczech, Izraelu, Włoszech, Japonii, Holandii, Polsce, Korei Południowej, Hiszpanii, Szwajcarii i na Tajwanie)	313, łącznie dla kohorty A (n=152) i C (n=161)	Mediana czasu leczenia: 7,5 miesiąca. Mediana czasu obserwacji wynosiła 35,0 miesięcy w kohorcie A i ponad 18,0 miesięcy w kohorcie C, przy dacie odcięcia danych: 20 listopada 2022 roku. Analiza długoterminowa obejmowała okres leczenia 7,5 miesiąca i okres obserwacji powyżej 3 lat.	Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, wcześniej leczeni immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na związkach platyny.	Tepotynib w dawce 450 mg na dobę	84/313 (26,8%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia a 49/313 (15,7%) - z powodu zdarzeń niepożądanych o ≥3. stopniu nasilenia	Nierandomizowane, otwarte, jednoramienne, II fazy

Tab. 5 Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *METex14* — cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
VISION (NCT02864992)	IID	Opisane	Tak	b.d.	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: Zmodyfikowana ITT	Merck KGaA, Darmstadt, Germany

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę jakości badania VISION przeprowadzono z wykorzystaniem skali NICE do oceny badań jednoramiennych. Jakość badania VISION oceniono na 8/8 pkt.

Tab. 6 Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (skala NICE).

Pytanie	VISION
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Tak
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	8/8

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do badania VISION kwalifikowano pacjentów w wieku co najmniej 18 lat, z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*. Wszyscy pacjenci musieli mieć chorobę mierzalną zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych RECIST, w wersji 1.1, oraz sprawność ogólną ocenianą na poziomie 0 lub 1 według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Pacjenci mogli otrzymać wcześniej maksymalnie dwie linie leczenia z powodu choroby zaawansowanej lub przerzutowej. Do udziału w badaniu kwalifikowano również pacjentów z przerzutami do mózgu, u których stan neurologiczny był stabilny i u których dawka glikokortykosteroidów była stopniowo zmniejszana, a także pacjentów z nieleczonymi, bezobjawowymi przerzutami do mózgu o największym wymiarze ≤1 cm.

Kryteria wykluczenia z udziału w badaniu obejmowały obecności aktywujących mutacji *EGFR* i rearanżacji *ALK*, objawowe przerzuty od mózgu i niestabilny stan neurologiczny pacjenta, nierozwiązana toksyczność o 2. lub wyższym stopniu nasilenia po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym, wcześniejsza chemioterapia, terapia biologiczna, radioterapia, terapia hormonalna w celach przeciwnowotworowych, terapia celowana lub inna eksperymentalna terapia przeciwnowotworowa w ciągu 21 dni przed pierwszą dawką leczenia próbnego, przebyta lub obecna choroba nowotworowa inna niż niedrobnokomórkowy rak płuca (z wyjątkiem radykalnie leczonego raka skóry niebędącego czerniakiem, raka szyjki macicy in situ lub innego nowotworu leczonego radykalnie, bez cech choroby przez co najmniej 5 lat) czy wcześniejsze leczenie innymi lekami ukierunkowanymi na mutację szlak HGF/c-MET.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia do badania VISION zestawiono w Tab. 7.

Tab. 7 Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego zakwalifikowanego do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
VISION (NCT02864992)	• wiek powyżej 18 lat, • histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy, w tym płaskonabłonkowe i sarkomatoidalne), • potwierdzone przez laboratorium centralne lub test o odpowiednim statusie regulacyjnym modyfikacje w genie *MET*, czyli *METex14*, • uczestnik nieznający schematu leczenia w pierwszej linii lub uczestnik przed leczeniem ukierunkowanym z nie więcej niż 2 liniami wcześniejszej terapii, • choroba mierzalna potwierdzona przez niezależny komitet przeglądowy, zgodnie z wersją RECIST 1.1., • stan sprawności na poziomie 0 lub 1, zgodnie z oceną ECOG, • kobieta niebędąca w ciąży, niekarmiąca piersią i spełniająca co najmniej jeden z następujących warunków: ○ niebędąca kobietą w wieku rozrodczym LUB	• uczestnicy z potwierdzonymi aktywującymi mutacjami receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), które przewidują wrażliwość na terapię anty-EGFR, • uczestnicy z potwierdzonymi rearanżacjami receptora kinazy tyrozynowej ALK, które przewidują wrażliwość na terapię anty-ALK, • uczestnicy z objawowymi przerzutami do mózgu i niestabilnym stanem neurologicznym, • nierozwiązana toksyczność stopnia ≥2 według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* Narodowego Instytutu Raka (NCI-CTCAE) po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym, • konieczność przetoczenia krwi lub jej składników w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia badanego, • wcześniejsze zastosowanie chemioterapii, terapii biologicznej, radioterapii, hormonoterapii o charakterze przeciwnowotworowym, terapii celowanej lub innej eksperymentalnej te-

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	○ kobieta w wieku rozrodczym, która wyraża zgodę na stosowanie wysoce skutecznej antykoncepcji, • mężczyzna, który wyraża zgodę na stosowanie i na to, by jego partnerki o zdolności rozrodczej stosowały wysoce skuteczną antykoncepcję • podpisana, pisemna świadoma zgoda uczestnika lub przedstawiciela prawnego przed jakąkolwiek procedurą przesiewową dotyczącą badania.	rapii przeciwnowotworowej (z wyłączeniem paliatywnej radioterapii ogniskowej) w ciągu 21 dni przed pierwszą dawką leczenia badanego, • uczestnicy, u których przerzuty do mózgu stanowią jedyną mierzalną zmianę nowotworową, • niewystarczająca wydolność układu krwiotwórczego, wątroby, nerek lub serca, • wcześniejsze leczenie innymi lekami ukierunkowanymi na szlak HGF/c-Met (czynnik wzrostu hepatocytów/receptor c-Met), • nadciśnienie tętnicze niekontrolowane standardowym leczeniem (brak stabilizacji wartości <150/90 mmHg), • przebyta lub obecna choroba nowotworowa inna niż niedrobnokomórkowy rak płuca, z wyjątkiem radykalnie leczonego raka skóry niebędącego czerniakiem, raka szyjki macicy in situ lub innego nowotworu leczonego radykalnie, bez cech choroby przez co najmniej 5 lat, • wywiad medyczny wskazujący na trudności w połykaniu, zaburzenia wchłaniania lub inne przewlekłe choroby przewodu pokarmowego bądź stany mogące utrudniać przestrzeganie zaleceń i/lub wchłanianie badanego produktu leczniczego, • duży zabieg chirurgiczny przeprowadzony w ciągu 28 dni przed 1. dniem badanego leczenia, • znane zakażenie wirusem ludzkiego niedoboru odporności (HIV) lub aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub typu C (HCV), • nadużywanie substancji psychoaktywnych, aktywne zakażenie lub inne ostre bądź przewlekłe schorzenia medyczne lub psychiatryczne bądź nieprawidłowości laboratoryjne, które według oceny badacza mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu, • znana nadwrażliwość na którykolwiek ze składników badanego leczenia, • brak zdolności do czynności prawnych lub ograniczona zdolność do czynności prawnych, • jakikolwiek inny powód, który według opinii głównego badacza uniemożliwia udział uczestnika w badaniu, • udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni.

ECOG – ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; RECIST - ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; HIV - wirus ludzkiego niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); HBV – wirusowe zapalenie wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*); HCV – wirusowe zapalenie wątroby typu C (*ang. hepatitus C virus*).

4.2.1.4 Opis populacji

Charakterystyka wyjściowa pacjentów była zasadniczo porównywalna pomiędzy kohortami, przy czym w kohorcie C, w porównaniu z kohortą A, odnotowano większy odsetek pacjentów pochodzenia azjatyckiego (odpowiednio 42,2% vs 25,0%), pacjentów wcześniej nieleczonych (59,0% vs 45,4%) oraz pacjentów z wykrytą zmianą pomijającą *METex14* metodą biopsji tkankowej (ang. *T-positive*) (74,5% vs 88 57,9%) (Mazieres 2023).

Wyjściową charakterystykę pacjentów włączonych do kohorty A i kohorty C badania VISION przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8 Charakterystyka pacjentów włączonych do kohorty A i C z badania VISION, zakwalifikowanego do analizy (Mazieres 2023 supplement).

Charakterystyka pacjentów	Kohorta C, n=161	Kohorta A, n=152
Wiek, mediana (zakres) [lata]	71,0 (42 - 91)	73,1 (41 - 94)
Płeć, n (%)		
Mężczyźni	75 (46,6%)	79 (52,0%)
Kobiety	86 (53,4%)	73 (48,0%)
Rasa [b], n (%)		
Biała	87 (54,0%)	108 (71,1%)
Azjatycka	68 (42,2%)	38 (25,0%)
Stan sprawności na podstawie ECOG [c], n (%)		
0	40 (24,8%)	41 (27,0%)
1	120 (74,5%)	111 (73,0%)
Historia palenia [a], n (%)		
Tak	70 (43,5%)	79 (52,0%)
Nie	89 (55,3%)	65 (42,8%)
Histologia NDRP [d], (%)		
Gruczolakorak	121 (75,2%)	131 (86,2%)
Rak płaskonabłonkowy	13 (8,1%)	15 (9,9%)
Rak sarkomatoidalny	7 (4,3%)	3 (2,0%)
Wykrywanie mutacji METex14, n (%)		
T+	120 (74,5%)	88 (57,9%)
L+	79 (49,1%)	99 (65,1%)
Wcześniejsze leczenie, (%)		
Wcześniej nieleczony	95 (59,0%)	69 (45,4%)
Wcześniej leczony	66 (41,0%)	83 (54,6%)
Obciążenie guza zmianami docelowymi (IRC), mm		
Średnia ± SD	69,1 ± 43,73	63,2 ± 37,55
Mediana (zakres)	60,7 (11,6 - 267,5)	56,3 (10,2 - 224,2)
Liczba zmian (IRC), n (%)		
≥3 zmiany docelowe	36 (22,3%)	32 (21,0%)
≥3 zmiany niebędące celem leczenia [e]	54 (33,5%)	63 (41,4%)
Wybrane miejsca zmian docelowych (IRC), n (%)		
Mózg [f]	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Kości [g]	6 (3,7%)	3 (2,0%)
Wątroba	16 (9,9%)	17 (11,2%)

Charakterystyka pacjentów	Kohorta C, n=161	Kohorta A, n=152
Wybrane miejsca zmian niebędących celem leczenia (IRC), n (%)		
Mózg [f]	22 (13,7%)	17 (11,2%)
Kości [g]	49 (30,4%)	42 (27,6%)
Wątroba	13 (8,1%)	14 (9,2%)
Wybrane miejsca zmian docelowych (ocena badacza), n (%)		
Mózg [f]	2 (1,2%)	1 (0,7%)
Kości [g]	7 (4,3%)	6 (3,9%)
Wątroba	11 (6,8%)	13 (8,6%)
Wybrane miejsca zmian niebędących celem leczenia (ocena badacza), n (%)		
Mózg [f]	23 (14,3%)	16 (10,5%)
Kości [g]	61 (37,9%)	56 (36,8%)
Wątroba	4 (2,5%)	9 (5,9%)

[a] historia palenia tytoniu była niedostępna dla dwóch pacjentów w kohorcie C oraz ośmiu pacjentów w kohorcie A. [b] U czterech pacjentów w kohorcie C oraz pięciu pacjentów w kohorcie A rasa została określona jako „inna" lub dane te były brakujące. [c] jeden pacjent w kohorcie C posiadał stan sprawności wg ECOG na poziomie 2. [d] 18 pacjentów w kohorcie C oraz trzech pacjentów w kohorcie A miało inną histologię; dane o histologii były brakujące dla dwóch pacjentów w kohorcie C. [e] dane o zmianach niebędących celem leczenia były brakujące u 14 pacjentów w kohorcie C oraz 13 pacjentów w kohorcie A. [f] u 57 pacjentów stwierdzono przerzuty do mózgu na podstawie oceny Niezależnego Komitetu Przeglądowego (IRC) i/lub badacza. [g] tylko zmiany kostne z komponentem tkanki miękkiej, spełniające wymogi mierzalności, mogły być uznane za zmiany docelowe. ECOG - ang. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance*; IRC - Niezależny Komitet Oceniający (ang. *Independent Review Committee*).

Populację badania VISION, zawartą w kohorcie A i C ogółem, stanowili dorośli pacjenci ze średnią wieku wynoszącą 72,0 lata (zakres: 41-94). Ponad połowa pacjentów (50,8%) była płci żeńskiej. Do badania włączano pacjentów zamieszkujących różne regiony geograficzne, ale przeważającą część pacjentów stanowili pacjenci rasy białej, a następnie azjatyckiej (odpowiednio 62,3% i 33,9%). Nieco mniej niż połowa pacjentów pochodziła z Europy (48,6%), następnie z Azji (34,2%) i Ameryki Północnej (17,3%). Większość pacjentów w momencie włączenia do badania wykazywała stan sprawności według Światowej Organizacji Zdrowia na poziomie 1 (73,8%). U większości pacjentów zdiagnozowano raka o histologii gruczołowej (odpowiednio 80,5%). Podobne wzorce zaobserwowano w podgrupach pacjentów stratyfikowanych według metody biopsji (L+/T+) lub linii leczenia (1L/2L+,).

Poniżej przedstawiono wyjściową charakterystykę pacjentów włączonych do kohorty A i kohorty C łącznie oraz w podziale na podgrupę w zależności od linii leczenia.

Tab. 9 Charakterystyka pacjentów włączonych do kohorty A i C z badania VISION, zakwalifikowanego do analizy (Mazieres 2025, Mazieres 2023 supplement) - łącznie dla obu kohort oraz w podziale na podgrupy w zależności od linii leczenia.

Charakterystyka pacjentów	Populacja ogólna, n=313	Pacjenci nieleczeni wcześniej, n=164	Pacjenci wcześniej leczeni, n=149
Wiek, mediana (zakres) [lata]	72,0 (41 - 94)	74,0 (47 - 94)	70,8 (41 - 89)
Płeć, n (%)			
Mężczyźni	154 (49,2%)	83 (50,6%)	71 (47,7%)
Kobiety	159 (50,8%)	81 (49,4%)	78 (52,3%)
Rasa [b], n (%)			
Biała	195 (62,3%)	112 (68,3%)	83 (55,7%)

Charakterystyka pacjentów	Populacja ogólna, n=313	Pacjenci nieleczeni wcześniej, n=164	Pacjenci wcześniej leczeni, n=149
Azjatycka	106 (33,9%)	50 (30,5%)	56 (37,6%)
Stan sprawności na podstawie ECOG [c], n (%)			
0	81 (25,9%)	45 (27,4%)	36 (24,2%)
1	231 (73,8%)	118 (72,0%)	113 (75,8%)
Historia palenia [a], n (%)			
Tak	149 (47,6%)	88 (53,7%)	61 (40,9%)
Nie	154 (49,2%)	75 (45,7%)	79 (53,0%)
Histologia NDRP [d], (%)			
Gruczolakorak	252 (80,5%)	131 (79,9%)	121 (81,2%)
Rak płaskonabłonkowy	28 (8,9%)	12 (7,3%)	16 (10,7%)
Rak sarkomatoidalny	10 (3,2%)	7 (4,3%)	3 (2,0%)
Wykrywanie mutacji METex14, n (%)			
T+	120 (74,5%)	88 (57,9%)	-
L+	79 (49,1%)	99 (65,1%)	-
Wcześniejsze leczenie, (%)			
Wcześniej nieleczony	95 (59,0%)	69 (45,4%)	-
Wcześniej leczony	66 (41,0%)	83 (54,6%)	-
Obciążenie guza zmianami docelowymi (IRC), mm			
Średnia ± SD	66,3 ± 40,89	70,2 ± 45,79	62,0 ± 34,35
Mediana (zakres)	58,5 (10,2 - 267,5)	62,1 (10,2 - 267,5)	54,8 (11,6 - 178,3)
Liczba zmian (IRC), n (%)			
≥3 zmiany docelowe	68 (21,8%)	36 (21,9%)	32 (21,5%)
≥3 zmiany niebędące celem leczenia [e]	117 (37,4%)	60 (36,6%)	57 (38,2%)
Wybrane miejsca zmian docelowych (IRC), n (%)			
Mózg [f]	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Kości [g]	9 (2,9%)	3 (1,8%)	6 (4,0%)
Wątroba	33 (10,5%)	15 (9,1%)	18 (12,1%)
Wybrane miejsca zmian niebędących celem leczenia (IRC), n (%)			
Mózg [f]	39 (12,5%)	20 (12,2%)	19 (12,8%)
Kości [g]	91 (29,1%)	49 (29,9%)	42 (28,2%)
Wątroba	27 (8,6%)	11 (6,7%)	16 (10,7%)
Wybrane miejsca zmian docelowych (ocena badacza), n (%)			
Mózg [f]	3 (1,0%)	2 (1,2%)	1 (0,7%)
Kości [g]	13 (4,2%)	8 (4,9%)	5 (3,4%)
Wątroba	24 (7,7%)	13 (7,9%)	11 (7,4%)
Wybrane miejsca zmian niebędących celem leczenia (ocena badacza), n (%)			
Mózg [f]	39 (12,5%)	19 (11,6%)	20 (13,4%)
Kości [g]	117 (37,4%)	61 (37,2%)	56 (37,6%)
Wątroba	13 (4,2%)	6 (3,7%)	7 (4,7%)

[a] historia palenia tytoniu była niedostępna dla dwóch pacjentów w kohorcie C oraz ośmiu pacjentów w kohorcie A. [b] U czterech pacjentów w kohorcie C oraz pięciu pacjentów w kohorcie A rasa została określona jako „inna" lub dane te były brakujące.

[c] jeden pacjent w kohorcie C posiadał stan sprawności wg ECOG na poziomie 2. [d] 18 pacjentów w kohorcie C oraz trzech pacjentów w kohorcie A miało inną histologię; dane o histologii były brakujące dla dwóch pacjentów w kohorcie C. [e] dane o zmianach niebędących celem leczenia były brakujące u 14 pacjentów w kohorcie C oraz 13 pacjentów w kohorcie A. [f] u 57 pacjentów stwierdzono przerzuty do mózgu na podstawie oceny Niezależnego Komitetu Przeglądowego (IRC) i/lub badacza. [g] tylko zmiany kostne z komponentem tkanki miękkiej, spełniające wymogi mierzalności, mogły być uznane za zmiany docelowe. ECOG - ang. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance*; IRC - Niezależny Komitet Oceniający (ang. *Independent Review Committee*).

W kohortach A + C, mediana czasu trwania leczenia wyniosła 7,5 miesiąca (zakres: 0,03-83,12), a leczenie było kontynuowane u 18 pacjentów w momencie odcięcia danych. W grupie pacjentów wcześniej leczonych leczenie było kontynuowane u 6 pacjentów. Łącznie u 99 pacjentów czas trwania leczenia wynosił ≥12 miesięcy, w tym u 41 pacjentów wcześniej leczonych), z czego u 3 wcześniej leczonych pacjentów trwało ≥60 miesięcy (Mazieres 2025).

4.2.1.5 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response*, OR), oceniana zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, na podstawie oceny przeprowadzonej przez Niezależny Komitet Oceniający (ang. *Independent Review Committee*, IRC). Obiektywna odpowiedź została zdefiniowana jako liczba uczestników z potwierdzoną całkowitą (ang. *complete response*, CR) lub częściową odpowiedzią (ang. *partial response*, PR) od pierwszego podania leczenia do pierwszej obserwacji postępującej choroby (ang. *progressive disease*, PD):

- odpowiedź całkowita oznaczała zanik wszelkich oznak zmian nowotworowych, zarówno w obrębie zmian docelowych, jak i niedocelowych,
- odpowiedź częściowa była rozumiana jako redukcja co najmniej 30% w stosunku do wartości wyjściowej sumy największych średnic wszystkich zmian nowotworowych (ang. *sum of longest diameter*, SLD),
- progresję choroby definiowano jako co najmniej 20% wzrost SLD w porównaniu z najmniejszą dotychczasową wartością (nadir) lub pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian nowotworowych.

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały obiektywną odpowiedź (OR) ocenianą przez badacza, czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR), wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR), przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) oceniane przez IRC i badacza oraz całkowite przeżycie (ang. *overall survival*, OS).

Przeprowadzono również analizę eksploracyjną z wykorzystaniem zmodyfikowanych kryteriów RANO-BM (ang. *Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases*), która posłużyła do oceny aktywności wewnątrzczaszkowej u pacjentów z przerzutami do mózgu (ang. *brain metastases*, BM) oraz co najmniej jedną podlegającą ocenie wizytą kontrolną (po rozpoczęciu leczenia). Datą odcięcia danych dla wszystkich analiz związanych z aktywnością wewnątrzczaszkową była 20 listopada 2022 r., z wyjątkiem oceny wg kryteriów RANO-BM (data odcięcia danych: 20 lutego 2022 r.).

W celu oceny wyników jakości życia zależnej od zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) zgłaszanych przez pacjentów (ang. *patient-reported outcome*, PRO) zastosowano:

- kwestionariusz *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC): *Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer Module 13* oraz *Core 30* (EORTC QLQ-LC13 i EORTC QLQ-C30), oceniane z wykorzystaniem skali ogólnego stanu zdrowia (ang. *Global Health Score*, GHS),
- kwestionariusz *EuroQol Group 5-Dimension 5-Level* (EQ-5D-5L), ocenianych w wizualnej skali analogowej (ang. *visual analog scale*, VAS).

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 pozycji obejmujących pięć wielopozycyjnych podskal funkcjonalnych, trzy wielopozycyjne skale objawowe, podskalę ogólnego stanu zdrowia i jakości życia oraz sześć jednoelementowych skal oceniających inne objawy związane z chorobą nowotworową. Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 jest 13-pozycyjnym modułem specyficznym dla raka płuca, stanowiącym uzupełnienie EORTC QLQ-C30.

W obu skalach EORTC odpowiedzi na wszystkie pozycje są przeliczane na skalę od 0 do 100 zgodnie ze standardowym algorytmem punktacji, gdzie zmiana ≥10 punktów względem wartości wyjściowej była uznawana za minimalną klinicznie istotną różnicę. Wyższe wyniki wskazują na poprawę w globalnym stanie zdrowia wg EORTC QLQ-C30 oraz w EQ-VAS, a niższe wyniki wskazują na zmniejszenie objawów wg EORTC QLQ-LC13. Wyniki jakości życia zgłaszane przez pacjentów były zbierane w 1. dniu, co 6 tygodni przez 9 miesięcy, a następnie co 12 tygodni podczas leczenia.

Zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z *Common Terminology Criteria for Adverse Events* Narodowego Instytutu Raka (NCI-CTCAE), wersja 4.03.

Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniu VISION przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10 Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Drugorzędowe punkty końcowe
VISION (NCT02864992)	• wskaźnik obiektywnych odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR)	• czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR), • wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR), • przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), • przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), • jakość życia, • bezpieczeństwo.

4.2.1.6 Analiza statystyczna

W badaniu VISION nie przeprowadzano porównań statystycznych, dane analizowano w sposób opisowy. Zgodnie z protokołem, pierwotna analiza skuteczności została przeprowadzona, gdy docelowa liczba pacjentów do włączenia - co najmniej 60 w podgrupach poddanych biopsji płynnej oraz biopsji tkankowej - przebyła obserwację trwającą co najmniej 9 miesięcy (populacja dot. oceny skuteczności).

W ramach pierwszej analizy okresowej zdefiniowano trzy grupy analityczne w celu niezależnej oceny wyników: grupę biopsji płynnej, grupę biopsji tkankowej oraz grupę łączoną (pacjenci poddani dowolnej z metod biopsji). W każdej grupie analizy pierwotnej celem badania

było wykazanie obiektywnego odsetka odpowiedzi (ORR) w zakresie 40–50% oraz dolnej granicy dwustronnego dokładnego przedziału ufności Clopper-Pearson 95% wynoszącej co najmniej 20% we wszystkich liniach terapii.

Do analizy czasu trwania odpowiedzi (DOR), czasu wolnego od progresji (PFS) oraz całkowitego przeżycia (OS) zastosowano metodę Kaplana-Meiera. Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę tepotynibu. Pacjentów można było ocenić pod kątem obiektywnej odpowiedzi, jeśli przeszli co najmniej dwie oceny po włączeniu do badania lub przerwali udział w badaniu z jakiegokolwiek powodu.

4.3 Heterogeniczność badań

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności:

- heterogeniczność metodologiczna, wynikająca z projektu badania,
- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych,
- heterogeniczność statystyczna - zmienność w wynikach leczenia, wynikająca z heterogeniczności metodologicznej lub klinicznej.

Ze względu na występowanie heterogeniczności opracowano metodę ilościowego szacowania niespójności pomiędzy badaniami. Przydatną statystyką oceny heterogeniczności jest statystyka I^2:

$$I^2=\frac{Q-df}{Q}\times 100\%$$

gdzie: Q - statystyka chi-kwadrat, df – liczba stopni swobody.

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration*, progi dotyczące interpretacji wartości I^2 mogą być mylące, gdyż znaczenie zmienności zależy od kilku czynników. Interpretacja wyników I^2 jest następująca:

- od 0% do 40%: może nie mieć znaczenia,
- od 30% do 60%: może reprezentować umiarkowaną różnorodność,
- od 50% do 90%: może reprezentować znaczącą różnorodność,
- od 75% do 100%: znacząca heterogeniczność.

W niniejszej analizie klinicznej przyjęto próg I^2=50%. Jeżeli wartość I^2 była większa niż 50% metaanalizę wyników wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych.

Do analizy MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) włączono jedno nierandomizowane, kohortowe badanie kliniczne II fazy dla tepotynibu i po jednym randomizowanym badaniu klinicznym dla komparatora, w celu oceny ich skuteczności i bezpieczeństwa w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i progresją po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny.

Badania włączone do porównania pośredniego z dopasowaniem populacji pochodziły z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych w tym:

- 1 randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy (REVEL; NCT01168973),
- 1 randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy (LUME-Lung 1; NCT00805194).

Szczegółowe wyniki przeglądu systematycznego badań dotyczących stosowania docetakselu w skojarzeniu z ramucyrumabem i docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem w populacji w

populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nawracającym NDRP (IIIB/IV stadium), u których doszło do progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie, w tym opis metodologii i wiarygodności badań, opis populacji i punktów końcowych przedstawiono odpowiednio w aneksie 8.17.

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

Porównanie metodyki badania nierandomizowanego dla tepotynibu oraz obu badań randomizowanych dla komparatorów zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 11 Porównanie metodologii badania dla tepotynibu (VISION) z przyjętymi komparatorami w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją w genie *METex14*, wcześniej leczonych immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na platynie.

Parametr	VISION	REVEL	LUME-Lung 1
Metodyka badania			
Lokalizacja	Wieloośrodkowe (ośrodki w Stanach Zjednoczonych, Austrii, Belgii, w Chinach, Francji, Niemczech, Izraelu, Włoszech, Japonii, Holandii, Polsce, Korei Południowej, Hiszpanii, Szwajcarii i na Tajwanie)	231 ośrodków w 26 krajach, w tym w Polsce	211 ośrodków w 27 krajach, w tym w 23 krajach europejskich
Metoda badania	Nierandomizowane, otwarte, jednoramienne, II fazy	RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane, faza III	RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane, faza III
Ramiona badania	Tepotynib w dawce 450 mg na dobę	Docetaksel (75 mg/m^2) w skojarzeniu z ramucyrumabem (10 mg/kg), dożylnie vs Docetaksel (75 mg/m^2) w skojarzeniu z placebo	Docetaksel (75 mg/m^2) w skojarzeniu z nintedanibem (200 mg dwa razy dziennie), dożylnie vs Docetaksel (75 mg/m^2) w skojarzeniu z placebo
Liczebność populacji	313, łącznie dla kohorty A (n=152) i C (n=161)	1 253	1 314
Populacja	Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, wcześniej leczeni immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na związkach platyny.		
I-rzędowy punkt końcowy	OR	OS	PFS
Mediana okresu leczenia i obserwacji, miesiące	Mediana czasu leczenia: 7,5 miesiąca. Mediana czasu obserwacji: 35,0 miesięcy w kohorcie A i ponad 18,0 miesięcy w kohorcie C, przy dacie odcięcia danych: 20 listopad 2022 roku oraz ponad 3 lata w analizie długoterminowej, przy dacie odcięcia 24 maja 2022 roku.	Mediana czasu leczenia 15,0 tygodnia (IQR: 6,1-26,6) dla grupy z ramucirumabem oraz 12,0 tygodnia (IQR: 6,0-21,0) dla grupy z placebo.	Mediana czasu leczenia 3,4 miesiąca (IQR: 1,4-6,2) dla grupy skojarzonej z nintedanibem oraz 2,8 miesiąca (IQR: 1,4-5,4) dla grupy z placebo.

OR - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

Badania charakteryzowały się dużym zróżnicowaniem pod kątem metodologicznym: badanie VISION było badaniem nierandomizowanym, otwartym, jednoramiennym, kohortowym, międzynarodowym, wieloośrodkowym i wielokohortowym II fazy, natomiast badania dla docetakselu w skojarzeniu z ramucyrumabem (REVEL; NCT01168973) oraz dla docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem (LUME-Lung 1; NCT00805194) były randomizowane, podwójnie zaślepione i wieloośrodkowe. Część ośrodków zlokalizowana była w Polsce.

Kryteria włączenia i wykluczenia

Badanie VISION przeprowadzono na populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (stadium IIIB/IV) z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 (*METex14*) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego i progresją choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny. Populację w badaniu REVEL stanowili dorośli pacjenci z NDRP w IV stadium zaawansowania, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu jednego schematu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (z zastosowaniem bewacyzymabu lub leczenia podtrzymującego lub bez nich) a w przypadku badania LUME-Lung 1 - dorośli pacjenci z NDRP w IIIB/IV stadium, którzy wcześniej otrzymali jeden schemat chemioterapii. Kryteria kwalifikacji do badania obejmowały:

- VISION: choroba mierzalna zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych RECIST, w wersji 1.1, stan sprawności na poziomie 0 lub 1 według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Pacjenci mogli otrzymać wcześniej maksymalnie dwie linie leczenia z powodu choroby zaawansowanej lub przerzutowej. Do udziału w badaniu kwalifikowano również pacjentów z przerzutami do mózgu, u których stan neurologiczny był stabilny i u których dawka glikokortykosteroidów była stopniowo zmniejszana, a także pacjentów z nieleczonymi, bezobjawowymi przerzutami do mózgu o największym wymiarze ≤1 cm,
- REVEL: choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1, stan sprawności według ECOG wynoszący 0 lub 1, choroba nawrotowa leczona uzupełniająco (adjuwantowo), przedoperacyjnie (neoadjuwantowo) lub za pomocą chemioradioterapii z powodu choroby miejscowo zaawansowanej, jeśli progresja nastąpiła w ciągu 6. miesięcy od zakończenia leczenia opartego na platynie lub progresja nastąpiła po upływie ponad 6. miesięcy od zakończenia terapii oraz w trakcie lub po jednym kolejnym schemacie chemioterapii opartej na platynie,
- LUME-Lung 1: co najmniej jedna zmiana mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.0., stan sprawności według ECOG na poziomie 0–1, nawrót choroby lub niepowodzeniem jednej wcześniejszej chemioterapii pierwszej linii. W przypadku choroby nawrotowej dopuszczano jedno dodatkowe wcześniejsze leczenie w ramach terapii adjuwantowej, neoadjuwantowej lub neoadjuwantowej połączonej z adjuwantową.

Kluczowe kryteria wykluczenia z badań obejmowały:

- VISION: obecności aktywujących mutacji *EGFR* i rearanżacji *ALK*, objawowe przerzuty od mózgu i niestabilny stan neurologiczny pacjenta, nierozwiązana toksyczność o 2. lub wyższym stopniu nasilenia po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym, wcześniejsza chemioterapia, terapia biologiczna, radioterapia, terapia hormonalna

w celach przeciwnowotworowych, terapia celowana lub inna eksperymentalna terapia przeciwnowotworowa w ciągu 21 dni przed pierwszą dawką leczenia próbnego, przebyta lub obecna choroba nowotworowa inna niż niedrobnokomórkowy rak płuca czy wcześniejsze leczenie innymi lekami ukierunkowanymi na mutację szlak HGF/c-MET,

- REVEL: pacjenci, których jedynym dotychczasowym leczeniem choroby zaawansowanej lub rozsianej była monoterapia inhibitorem kinazy tyrozynowej *EGFR*, zajęcie dużych naczyń krwionośnych, obecność jam wewnątrz guza, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, perforacja przewodu pokarmowego lub przetoki, incydent zakrzepowo-zatorowy w naczyniach tętniczych w ciągu 6. miesięcy przed randomizacją,
- LUME-Lung 1: aktywne przerzuty do mózgu (zdefiniowane jako stabilne krócej niż 4 tygodnie, bez odpowiedniego wcześniejszego leczenia radioterapią, objawowe lub wymagające leczenia lekami przeciwdrgawkowymi), a także pacjenci, którzy wcześniej otrzymywali docetaksel lub inhibitory *VEGFR*, z wyjątkiem bewacyzumabu. Wykluczono również chorych z radiologicznymi cechami guzów jamistych lub martwiczych, guzów centralnie położonych z obrazowymi dowodami (TK lub MRI) naciekania dużych naczyń krwionośnych, a także pacjentów z niedawnym wywiadem (<3 miesięcy) klinicznie istotnego krwioplucia lub poważnego incydentu zakrzepowego bądź klinicznie istotnego dużego krwawienia w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Interwencja

Wszyscy uczestnicy badania VISION otrzymywali 500 mg tepotynibu raz dziennie (odpowiadającej 450 mg aktywnej substancji) w cyklach trwających 21 dni, aż do postępu choroby, śmierci lub wystąpienia działań niepożądanych, co skutkowało przerwaniem lub wycofaniem zgody. W wyniku randomizacji w badaniu REVEL pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej dożylnie docetaksel w dawce 75mg/m^2 wraz z dożylnym ramucyrumabem w dawce 10mg/kg lub dożylnie docetaksel w dawce 75mg/m^2 wraz z placebo (grupa kontrolna) w 1. dniu 21-dniowego cyklu. Pacjenci otrzymywali cykle leczenia do momentu potwierdzonej radiologicznie progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody lub zgonu. W badaniu LUME-Lung 1 pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej dożylnie docetaksel w dawce 75mg/m^2 wraz z doustnym nintedanibem w dawce 200 mg dwa razy dziennie lub dożylnie docetaksel w dawce 75mg/m^2 wraz z placebo w dniach 2-21, co 3 tygodnie. Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych lub postępu choroby. Pacjenci przyjmowali doustnie kortykosteroidy przez 3 dni, zaczynając dzień przed infuzją docetakselu.

Czas leczenia i obserwacji

Różnice zaobserwowano również w czasie trwania leczenia i obserwacji. W badaniu VISION mediana czasu leczenia w analizie podstawowej wynosiła 7,5 miesiąca, natomiast mediana czasu obserwacji wynosiła ponad 35,0 miesięcy w kohorcie A i więcej niż 18,0 miesięcy w kohorcie C (przy dacie odcięcia danych: 20 listopad 2022 roku). Analiza długoterminowa obejmowała okres leczenia w wysokości 7,5 miesiąca, natomiast okres obserwacji powyżej 3 lat. W badaniu REVEL mediana czasu leczenia wynosiła 15,0 tygodnia (IQR: 6,1–26,6) dla grupy z ramucyrumabem oraz 12,0 tygodnia (IQR: 6,0–21,0) dla grupy z placebo a w badaniu

LUME-Lung 1 - 3,4 miesiąca (IQR: 1,4-6,2) dla grupy docetakselu skojarzonego z nintedanibem oraz 2,8 miesiąca (IQR: 1,4-5,4) dla grupy z placebo.

Punkty końcowe

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu VISION była potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response*, OR), oceniana zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, na podstawie oceny przeprowadzonej przez Niezależny Komitet Oceniający (ang. *Independent Review Committee*, IRC). Głównym, pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu REVEL było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu a w badaniu LUME-Lung 1 - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), definiowane jako czas od randomizacji do progresji lub zgonu, oceniane na podstawie centralnej, niezależnej komisji.

Charakterystyka pacjentów

Badanie VISION pierwotnie zostało podzielone na dwie części. W części pierwszej skupiono się na ocenie kohorty A i B, natomiast w części drugiej postanowiono włączyć do badania dodatkowych pacjentów, aby rozszerzyć populację i potwierdzić istniejące wyniki dla kohorty A. Leczenie i obserwacja kohorty C miała zostać rozpoczęta po zakończeniu naboru pacjentów do kohorty A. Charakterystyka wyjściowa pacjentów była zasadniczo porównywalna pomiędzy kohortami, przy czym w kohorcie C, w porównaniu z kohortą A, odnotowano większy odsetek pacjentów pochodzenia azjatyckiego (odpowiednio 42,2% vs 25,0%) i pacjentów wcześniej nieleczonych (59,0% vs 45,4%). Populację badania VISION, zawartą w kohorcie A i C ogółem, stanowili dorośli pacjenci ze średnią wieku wynoszącą 72,0 lata (zakres: 41-94). Ponad połowa pacjentów (50,8%) była płci żeńskiej. Do badania włączano pacjentów zamieszkujących różne regiony geograficzne, ale przeważającą część pacjentów stanowili pacjenci rasy białej, a następnie azjatyckiej (odpowiednio 62,3% i 33,9%). Nieco mniej niż połowa pacjentów pochodziła z Europy (48,6%), następnie z Azji (34,2%) i Ameryki Północnej (17,3%). Większość pacjentów w momencie włączenia do badania wykazywała stan sprawności według ECOG na poziomie 1 (73,8%). U większości pacjentów zdiagnozowano raka o histologii gruczołowej (80,5%).

Mediana wieku w badaniu REVEL wynosiła 62 lata w grupie otrzymującej docetaksel z ramucyrumabem i 61 lat w grupie docetakselu z placebo. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (odpowiednio 67% i 56% w obu grupach terapeutycznych). Niemal wszyscy uczestnicy byli rasy białej (odpowiednio 84% i 80%) i mieli mierzalną chorobę (96% w obu grupach). Ponad 82% pacjentów w grupie leczonej docetakselem i ramucyrumabem i 77% pacjentów w grupie docetakselu w skojarzeniu z placebo posiadało historię palenia papierosów. Dominującym w populacji zakwalifikowanych pacjentów typem histologicznym był rak niepłaskonabłonkowy (odpowiednio 74% i 72%). Mediana wieku w badaniu LUME-Lung 1vwynosiła 60 lat w obu grupach terapeutycznych. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (72,7% w obu grupach terapeutycznych). Niemal wszyscy uczestnicy byli rasy białej (odpowiednio 81,4% i 80,4%). Ponad 74,8% pacjentów w grupie leczonej docetakselem i nintedanibem i 75,6% pacjentów w grupie docetakselu w skojarzeniu z placebo posiadało historię palenia papierosów. Wśród pacjentów o histologii gruczolakoraka, odpowiednio 658 pacjentów oraz 555 pacjentów posiadało raka płaskonabłonkowego.

4.4Analiza skuteczności

Skuteczność leczenia tepotynibu (Tepmetko®) w monoterapii w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją METex14 i progresją choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny oceniano na podstawie nierandomizowanego, otwartego, kohortowego badania klinicznego VISION.

Skuteczność oceniano w populacji zgodnej z intencją leczenia (ang. *intention-to-treat*, ITT). W ramach analizy skuteczności, jako pierwszorzędowy punkt końcowy, oceniano wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR). W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniono czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR), przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) i jakość życia.

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dot. skuteczności tepotynibu pochodzące z połączonej analizy kohorty A i C, stratyfikowane według metody biopsji (pozytywna biopsja płynna [L+]/pozytywna biopsja tkanki guza [T+]) z wyodrębnieniem subpopulacji wcześniej leczonej (2L+), zgodnie z populacją wnioskowaną. Do kategoryzacji linii leczenia wzięto pod uwagę tylko wcześniejsze terapie lekami przeciwnowotworowymi podawane w przypadku choroby zaawansowanej (stadium IIIB/C) lub przerzutowej (stadium IV).

Wyniki badania VISION we wnioskowanej populacji zostały opisane na podstawie głównej dla daty odcięcia danych 22 listopada 2022 roku pełnotekstowej publikacji Mazieres 2023, wraz z protokołem i suplementem, pełnotekstowej publikacji Paik 2020, trzech abstraktach konferencyjnych (Smit 2022, Viteri 2023, Reinmuth 2024), w dokumentach udostępnionych przez firmę oraz w rejestrze badań klinicznych (https://clinicaltrials.gov/study/NCT02864992). Wyniki uzupełniono o dane pochodzące z analizy długoterminowej (z datą odcięcia 24 maja 2024 roku), opisanej w abstraktach konferencyjnych: Felip 2025, Gasking 2025, Gasking 2025a, Gasking 2025b, Gasking 2025c, Griesinger 2025, Mazieres 2025 Viteri 2025. W ramach niniejszej analizy odstąpiono od przedstawienia wyników analizy w podgrupie azjatyckiej.

Dla uproszczenia, pacjentów z pozytywnym wynikiem biopsji tkankowej w kierunku zmiany *METex14* nazywano „pacjentami z dodatnim wynikiem biopsji płynnej" lub „L+", natomiast pacjentów ze zmianą *METex14* wykrytą w próbce biopsji tkankowej nazywano „pacjentami z dodatnim wynikiem biopsji tkankowej" lub „T+".

Podczas przedstawionej daty odcięcia danych (20 listopad 2022 roku), mediana czasu obserwacji wynosiła ponad 35,0 miesięcy dla pacjentów z kohorty A i dłuższej niż 18,0 miesięcy dla pacjentów z kohorty C. Łącznie dla kohorty A+C mediana czasu obserwacji wynosiła 32,6 miesiące. Analiza długoterminowa obejmowała okres leczenia w wysokości 7,5 miesiąca (19 pacjentów otrzymywało tepotynib przez ≥48 miesięcy a maksymalny okres leczenia wynosił 83 miesiące), natomiast okres obserwacji powyżej 3 lat.

4.4.1 Data odcięcia danych: 20 listopada 2022 r.

4.4.1.1 Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response*, OR), oceniana zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, na podstawie oceny przeprowadzonej przez Niezależny Komitet Oceniający (ang. *Independent Review Committee*, IRC). Obiektywna odpowiedź została zdefiniowana jako liczba uczestników z potwierdzoną pełną (ang. *complete response*, CR) lub częściową odpowiedzią (ang. *partial response*, PR) na leczenie, mierzona od pierwszego podania leczenia do pierwszej obserwacji postępującej choroby (ang. *progressive disease*, PD).

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 32,6 miesięcy (zakres: 0,3; 71,9) łącznie dla kohorty A i kohorty C, odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wynosił 51,4% (95% CI: 45,8; 57,1). Spośród 313 pacjentów łącznie z kohorty A i kohorty C, 149 pacjentów otrzymywało tepotynib w ≥2. linii leczenia, w tym 92 pacjentów jedynie w 2. linii oraz 57 pacjentów w 3. lub kolejnej linii (Viteri 2023). W przypadku pacjentów wcześniej leczonych (n=149), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 45,0% (95% CI: 36,8; 53,3) (Mazieres 2023).

W Tab. 12 przedstawiono wskaźniki obiektywnej odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION, zgodnie z oceną IRC.

Tab. 12 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023).

Punkt końcowy	T+ i/lub L+	T+	L+
Zgodnie z oceną Niezależnego Komitetu Oceniającego (IRC)			
Populacja ogólna			
Liczba pacjentów, n	313	208	178
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), n (%) [95% CI]	161 (51,4%) [45,8; 57,1]	113 (54,3%) [47,3; 61,2]	92 (51,7%) [44,1; 59,2]
Populacja wcześniej leczona (2L+)			
Liczba pacjentów, n	149	97	83
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), n (%) [95% CI]	67 (45,0%) [36,8; 53,3]	48 (49,5%) [39,2; 59,8]	36 (43,4%) [32,5; 54,7]

ORR - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*); L+ - wykrycie *METex14* w próbce biopsji płynnej; T+ – wykrycie *METex14* w próbce biopsji tkankowej.

[redacted]

[redacted]

Analiza odpowiedzi u pacjentów leczonych jedynie w 2. linii, po jednej wcześniejszej terapii (n=92), wykazała, że ORR wyniósł 45,7% (95% CI: 35,2–56,4) (Mazieres 2023). Obiektywny odsetek odpowiedzi (ORR) u pacjentów leczonych tepotynibem w 2. linii, którzy w 1. linii otrzymali wyłącznie chemioterapię, wynosił 50,0% (95% CI: 36,1–63,9) (Smit 2022).

W Tab. 14 przedstawiono odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie jedynie w drugiej linii w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION, zgodnie z oceną IRC.

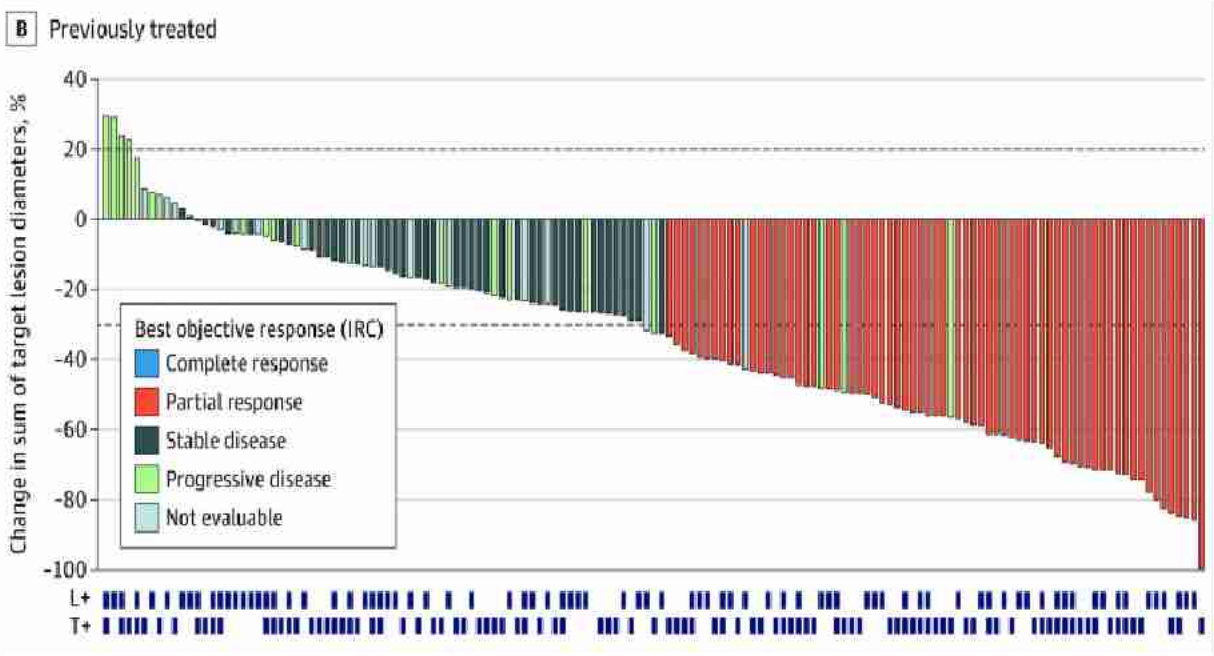
Tab. 14 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w drugiej linii leczenia u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023 supplement).

Punkt końcowy	T+ i/lub L+, n=92	T+, n=65	L+, n=46
Zgodnie z oceną Niezależnego Komitetu Oceniającego (IRC)			
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), n (%) [95% CI]	42 (45,7%) [35,2; 56,4]	35 (53,8%) [41,0; 66,3]	19 (41,3%) [27,0; 56,6]

ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*); DCR – wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); L+ - wykrycie *METex14* w próbce biopsji płynnej; T+ - wykrycie *METex14* w próbce biopsji tkankowej.

Pacjenci wcześniej leczeni z pozytywnym wynikiem biopsji tkankowej (T+) w kierunku zmiany *METex14* mieli nieznacznie lepsze wyniki w punktach zależnych od czasu. Pacjenci ze zmianą *METex14* wykrytą w próbce biopsji płynnej (L+) mieli zbliżony ORR (pacjenci wcześniej leczeni: 43,4%; 95% CI: 32,5; 54,7) (Mazieres 2023).

Ryc. 2 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: zmiana w sumie największych średnic zmian nowotworowych między wartością wyjściową a najlepszym wynikiem uzyskanym podczas leczenia u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023).



Powyższa rycina przedstawia wykres kaskadowy, służący do oceny zmiany w sumie największych średnic zmian nowotworowych między wartością wyjściową a najlepszym wynikiem uzyskanym podczas leczenia (ang. *best objective response*) w kohortach A i C. Czterech pacjentów wcześniej leczonych nie zostało przedstawionych z powodu braku danych wyjściowych lub pomiarów w trakcie leczenia. Wykres ten dowodzi wysokiej skuteczności tepotynibu, wykazując, że u ponad 90% pacjentów wcześniej leczonych nastąpiło zmniejszenie masy guza. Większość słupków skierowanych w dół przekracza próg 30% redukcji, co oznacza uzyskanie odpowiedzi częściowej (ang. *partial response*; kolor czerwony), przy czym u wielu pacjentów regresja nowotworu była bardzo głęboka, osiągając nawet 60-80%. Dolna sekcja wykresu potwierdza, że pozytywne efekty terapeutyczne występują niezależnie od tego, czy mutację *METex14* wykryto podczas biopsji tkankowej (T+), czy w płynnej (L+), a przypadki natychmiastowej progresji choroby należały do rzadkości (Mazieres 2023).

4.4.1.2 Wskaźnik kontroli choroby (DCR)

Wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*) stanowił drugorzędowy punkt końcowy i był zdefiniowany jako czas od daty rozpoczęcia leczenia do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, w zależności od tego co nastąpi wcześniej. Wskaźnik kontroli choroby oceniano zgodnie z oceną Niezależnego Komitetu Oceniającego (ang. *Independent Review Committee*, IRC).

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 32,6 miesięcy (zakres: 0,3; 71,9) łącznie dla kohorty A i kohorty C (ostatnia data odcięcia danych: 20 listopad 2022 roku), wskaźnik kontroli choroby (DCR) wynosił 76,0% (95% CI: 70,9-80,7). W przypadku pacjentów wcześniej leczonych (n=149), DCR wynosił 73,8% (95% CI: 66,0; 80,7) (Mazieres 2023).

W Tab. 15 przedstawiono wskaźnik kontroli choroby (DCR) w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION, zgodnie z oceną IRC.

Tab. 15 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: wskaźnik kontroli choroby (DCR) u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023).

Punkt końcowy	T+ i/lub L+	T+	L+
Zgodnie z oceną Niezależnego Komitetu Oceniającego (IRC)			
Populacja ogólna			
Liczba pacjentów, n	313	208	178
Wskaźnik kontroli choroby (DCR), n (%) [95% CI]	238/313 (76,0%) [70,9; 80,7]	168/208 (80,8%) [74,7; 85,9]	128/178 (71,9%) [64,7; 78,4]
Populacja wcześniej leczona (2L+)			
Liczba pacjentów, n	149	97	83
Wskaźnik kontroli choroby (DCR), n (%) [95% CI]	110/149 (73,8%) [66,0; 80,7]	76/97 (78,4%) [68,8; 86,1]	56/83 (67,5%) [56,3; 77,4]

DCR – wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); L+ - wykrycie *METex14* w próbce biopsji płynnej; T+ – wykrycie *METex14* w próbce biopsji tkankowej.

Analiza odpowiedzi u pacjentów leczonych jedynie w drugiej linii, po jednej wcześniejszej terapii (n=92), wykazała, że DCR wynosił 75,0% (95% CI: 64,9; 83,4). Pacjenci ze zmianą *METex14* wykrytą w próbce biopsji płynnej (L+) mieli tendencję do wykazywania niższego wskaźnika kontroli choroby (DCR) (Mazieres 2023).

W Tab. 16 przedstawiono wskaźnik kontroli choroby (DCR) jedynie w drugiej linii w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION, zgodnie z oceną IRC.

Tab. 16 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: wskaźnik kontroli choroby (DCR) w drugiej linii leczenia u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023 supplement).

Punkt końcowy	T+ i/lub L+, n=92	T+, n=65	L+, n=46
Zgodnie z oceną Niezależnego Komitetu Oceniającego (IRC)			
Wskaźnik kontroli choroby (DCR), % [95% CI]	75,0 [64,9; 83,4]	80,0 [68,2; 88,9]	67,4 [52,0; 80,5]

DCR – wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*).

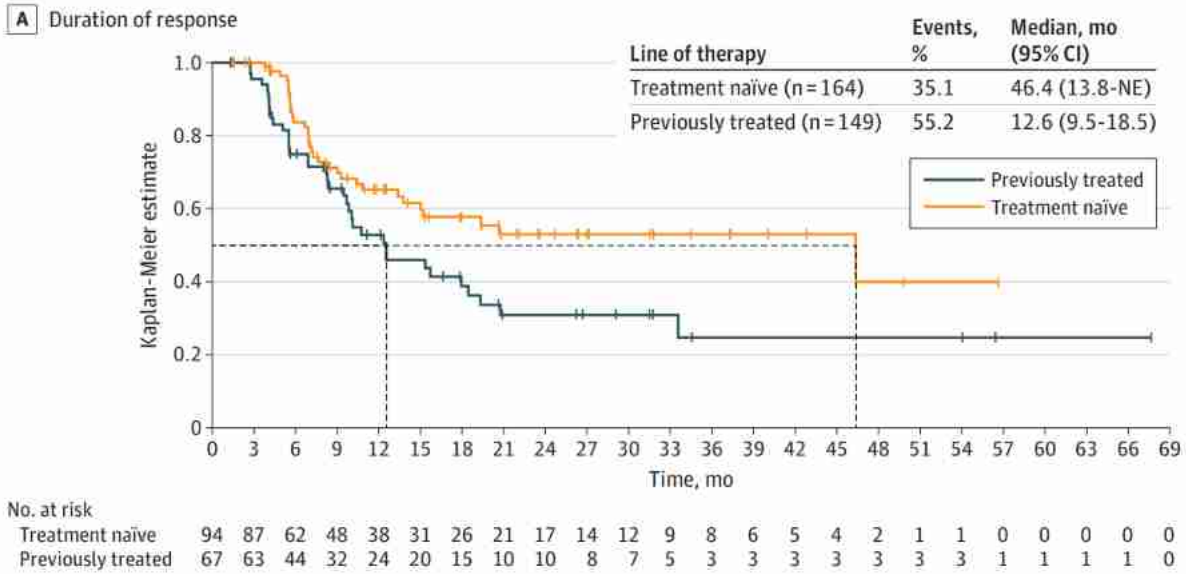
4.4.1.3 Czas trwania odpowiedzi (DOR)

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*) stanowił kolejny drugorzędowy punkt końcowy i był zdefiniowany jako czas od daty pierwszej udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi (całkowitej lub częściowej) na leczenie do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, w zależności od tego co nastąpi wcześniej. Czas trwania odpowiedzi na leczenie został obliczony tylko dla pacjentów z potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią. Czas trwania odpowiedzi oceniano zgodnie z oceną Niezależnego Komitetu Oceniającego (ang. *Independent Review Committee*, IRC)

[redacted]

W przypadku pacjentów wcześniej leczonych (n=149) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (mDOR) wyniosła 12,6 miesiąca (95% CI: 9,5; 18,5) (Mazieres 2023).

Ryc. 3 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023).



W Tab. 17 przedstawiono czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION, zgodnie z oceną IRC.

Tab. 17 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023, dane Wnioskodawcy).

Punkt końcowy	T+ i/lub L+	T+	L+
Zgodnie z oceną Niezależnego Komitetu Oceniającego (IRC)			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
Populacja wcześniej leczona (2L+)			
Liczba pacjentów, n	149	97	83
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie progresji lub zgonu, n/N (%)*	37/67 (55,2%)	28/48 (58,3%)	20/36 (55,6%)
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [95% CI] (miesiące)	12,6 [9,5; 18,5]	12,4 [8,3; 18,0]	12,4 [8,4; 33,6]

* Czas trwania odpowiedzi na leczenie został obliczony tylko dla pacjentów z potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią. DOR - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); L+ - wykrycie *METex14* w próbce biopsji płynnej; T+ - wykrycie *METex14* w próbce biopsji tkankowej.

Analiza odpowiedzi u pacjentów leczonych jedynie w drugiej linii, po jednej wcześniejszej terapii (n=92), wykazała, że mediana DOR wyniosła 12,6 miesiąca (95% CI: 8,3–18,5). Pacjenci ze zmianą *METex14* wykrytą w próbce biopsji płynnej (L+) mieli tendencję do wykazywania krótszego czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) (Mazieres 2023).

W Tab. 18 przedstawiono odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie jedynie w drugiej linii w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION, zgodnie z oceną IRC.

Tab. 18 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w drugiej linii leczenia u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023 supplement).

Punkt końcowy	T+ i/lub L+, n=92	T+, n=65	L+, n=46
Zgodnie z oceną Niezależnego Komitetu Oceniającego (IRC)			
Liczba zdarzeń, n/N (%)*	23/42 (54,8%)	20/35 (57,1%)	12/19 (63,2%)
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [95% CI] (miesiące)	12,6 [8,3; 18,5]	12,4 [7,0; 18,0]	9,7 [5,6; NO]

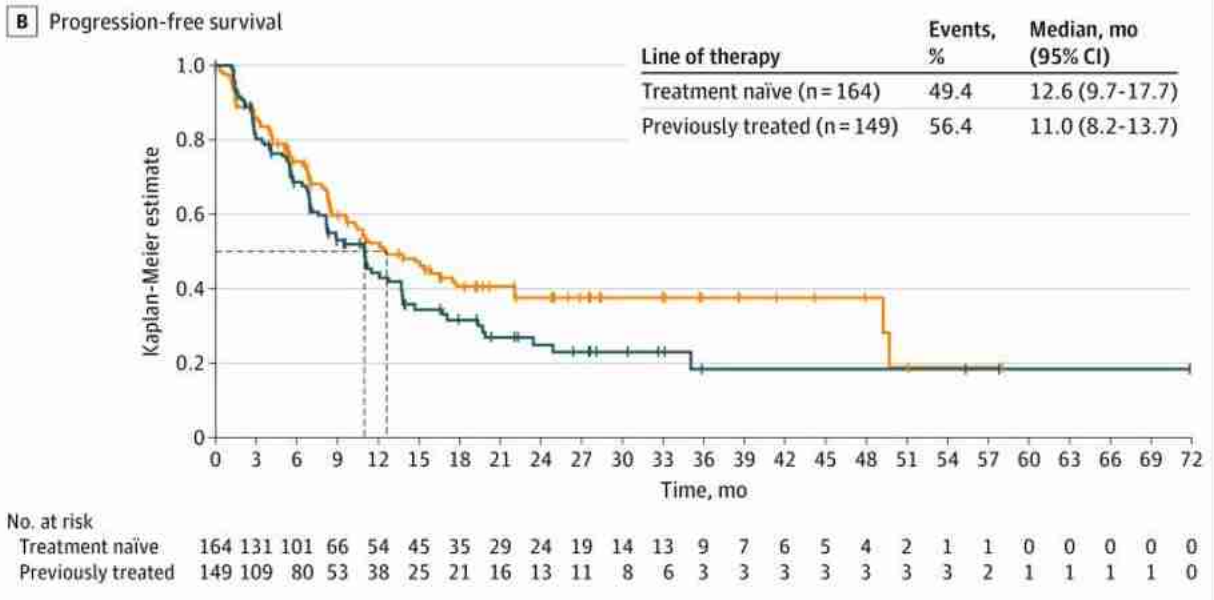
* Czas trwania odpowiedzi na leczenie został obliczony tylko dla pacjentów z potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią. DOR - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); NO - nieoszacowane.

4.4.1.4 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) stanowiło drugorzędowy punkt końcowy w badaniu VISION. Czas wolny od progresji zdefiniowano jako okres od pierwszego podania tepotynibu do daty pierwszej dokumentacji progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny w ciągu 84 dni od ostatniej oceny guza, w zależności od tego, które zdarzenie nastąpiło wcześniej. Medianę przeżycia wolnego od progresji oceniano zgodnie z oceną Niezależnego Komitetu Oceniającego (ang. *Independent Review Committee*, IRC)

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 32,6 miesięcy (zakres: 0,3; 71,9) łącznie dla kohorty A i kohorty C (ostatnia data odcięcia danych: 20 listopad 2022 roku), czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosił 11,2 miesiąca (95% CI: 9,5; 13,8). W przypadku pacjentów wcześniej leczonych (n=149) mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 11,0 miesięcy (95% CI: 8,2; 13,7) (Mazieres 2023).

Ryc. 4 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023).



W Tab. 19 przedstawiono czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION, zgodnie z oceną IRC.

Tab. 19 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mezeries 2023).

Punkt końcowy	T+ i/lub L+	T+	L+
Zgodnie z oceną Niezależnego Komitetu Oceniającego (IRC)			
Populacja ogólna			
Liczba pacjentów, n	313	208	178
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie progresji lub zgonu, n/N (%)	165/313 (52,7%)	101/208 (48,6%)	107/178 (60,1%)
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana [95% CI] (miesiące)	11,2 [9,5; 13,8]	13,7 [11,0; 17,1]	8,9 [7,8; 11,0]
Populacja wcześniej leczona (2L+)			
Liczba pacjentów, n	149	97	83
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie progresji lub zgonu, n/N (%)	84/149 (56,4%)	51/97 (52,6%)	54/178 (65,1%)
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana [95% CI] (miesiące)	11,0 [8,2; 13,7]	11,5 [8,2; 14,7]	8,2 [5,7; 11,0]

PFS - czas przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*); L+ - wykrycie *METex14* w próbce biopsji płynnej; T+ - wykrycie *METex14* w próbce biopsji tkankowej.

U pacjentów leczonych jedynie w drugiej linii, po jednej wcześniejszej terapii (n=92), mediana PFS wyniosła 10,9 miesiąca (95% CI: 8,2; 13,8). Pacjenci ze zmianą *METex14* wykrytą w próbce biopsji płynnej (L+) mieli tendencję do wykazywania krótszego czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) (Mazieres 2023).

W Tab. 20 przedstawiono czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) jedynie w drugiej linii w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION, zgodnie z oceną IRC.

Tab. 20 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie wolne od progresji (PFS) w drugiej linii leczenia u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023 supplement).

Punkt końcowy	T+ i/lub L+, n=92	T+, n=65	L+, n=46
Zgodnie z oceną Niezależnego Komitetu Oceniającego (IRC)			
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie progresji lub zgonu, n/N (%)	51/92 (55,4%)	32/65 (49,2%)	32/46 (69,6%)
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana [95% CI] (miesiące)	10,9 [8,2; 13,8]	13,7 [8,2; 19,4]	6,9 [5,5; 9,5]

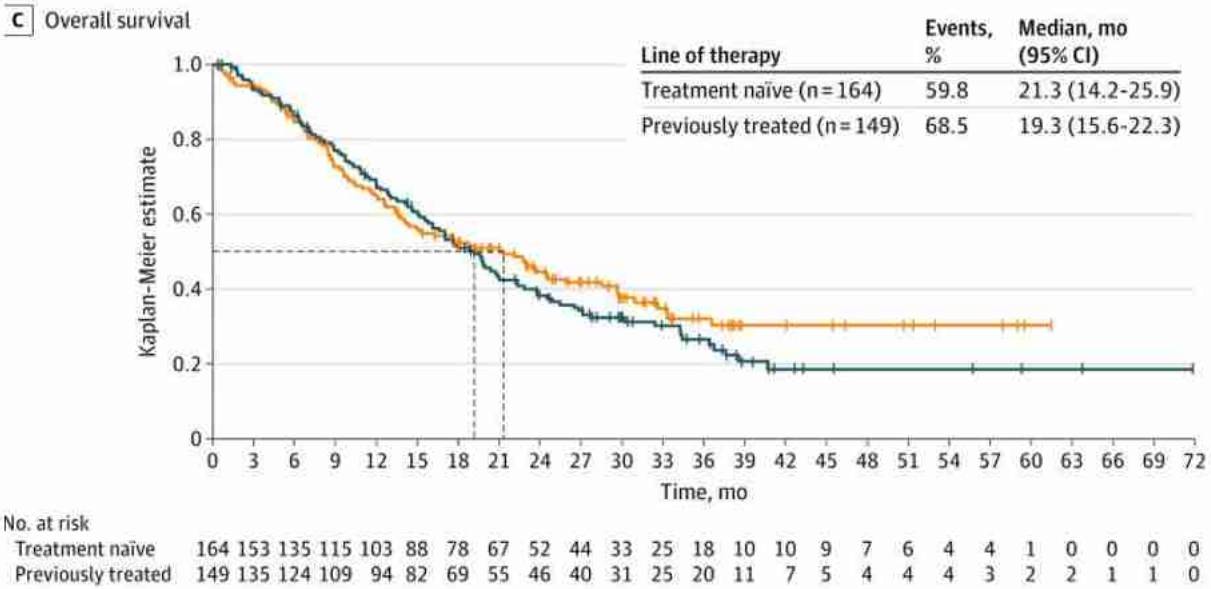
PFS - czas przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*); L+ - wykrycie *METex14* w próbce biopsji płynnej; T+ - wykrycie *METex14* w próbce biopsji tkankowej.

4.4.1.5 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) stanowiło drugorzędowy punkt końcowy z zakresu skuteczności w badaniu VISION. Przeżycie całkowite definiowano jako czas od randomizacji do daty zgonu z dowolnej przyczyny.

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 32,6 miesięcy (zakres: 0,3; 71,9) łącznie dla kohorty A i kohorty C (ostatnia data odcięcia danych: 20 listopad 2022 roku), mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 19,6 miesiąca (95% CI: 16,2; 22,9), przy łącznej liczbie 200 zgonów. W przypadku pacjentów wcześniej leczonych (n=149) mediana przeżycia całkowitego (mOS) wyniosła 19,3 miesiąca (95% CI: 15,6; 22,3) (Mazieres 2023).

Ryc. 5 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2023).



W Tab. 21 przedstawiono czas przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 21 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie całkowite (OS), dla kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mezeries 2023).

Punkt końcowy	T+ i/lub L+	T+	L+
Populacja ogólna			
Liczba pacjentów, n	313	208	178
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zgon, n/N (%)	200/313 (63,9%)	120/208 (57,7%)	126/178 (70,8%)
Przeżycie całkowite (OS), mediana [95% CI] (miesiące)	19,6 [16,2; 22,9]	22,9 [18,8; 28,5]	17,6 [12,6; 21,3]

Punkt końcowy	T+ i/lub L+	T+	L+
Wskaźnik 12-miesięcznego przeżycia, % [95% CI]	72,0% [59; 81]	75,0% [59; 86]	68,0% [52; 80]
Wskaźnik 24-miesięcznego przeżycia, % [95% CI]	48,0% [35; 59]	54,0% [37; 68]	47,0% [31; 61]
Populacja wcześniej leczona (2L+)			
Liczba pacjentów, n	149	97	83
Liczba pacjentów, u których wystąpił zgon, n/N (%)	102/149 (68,5%)	65/97 (67,0%)	62/178 (74,7%)
Przeżycie całkowite (OS), mediana [95% CI] (miesiące)	19,3 [15,6; 22,3]	20,4 [17,0; 25,5]	16,2 [12,0; 21,0]
Wskaźnik 12-miesięcznego przeżycia, % [95% CI]	68,0% [59; 75]	72,0% [62; 80]	60,0% [48; 70]
Wskaźnik 24-miesięcznego przeżycia, % [95% CI]	38,0% [30; 46]	42,0% [32; 52]	33,0% [23; 43]

OS - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*); L+ - wykrycie *METex14* w próbce biopsji płynnej; T+ - wykrycie *METex14* w próbce biopsji tkankowej.

Analiza pacjentów leczonych jedynie w drugiej linii, po jednej wcześniejszej terapii (n=92), wykazała, że mediana OS wyniosła 20,0 miesięcy (95% CI: 16,6-24,5). Pacjenci ze zmianą *METex14* wykrytą w próbce biopsji płynnej (L+) mieli tendencję do wykazywania krótszego czasu przeżycia całkowitego (OS) (Mazieres 2023).

W Tab. 22 przedstawiono medianę przeżycia całkowitego (OS) jedynie w drugiej linii leczenia w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 22 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie całkowite (OS) w drugiej linii leczenia u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2023 supplement).

Punkt końcowy	T+ i/lub L+, n=92	T+, n=65	L+, n=46
Liczba zdarzeń, n/N (%)	61/92 (66,3%)	40/65 (61,5%)	35/46 (76,1%)
Przeżycie całkowite (OS), mediana [95% CI] (miesiące)	20,0 [16,6; 24,5]	22,3 [17,7; 32,5]	18,8 [10,9; 22,3]
Wskaźnik 12-miesięcznego przeżycia, % [95% CI]	70,0% [59; 79]	76,0% [63; 84]	59,0% [43; 72]
Wskaźnik 24-miesięcznego przeżycia, % [95% CI]	40,0% [30; 51]	46,0% [33; 58]	31,0% [18; 45]

OS - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*); L+ - wykrycie *METex14* w próbce biopsji płynnej; T+ - wykrycie *METex14* w próbce biopsji tkankowej.

4.4.1.6 Jakość życia

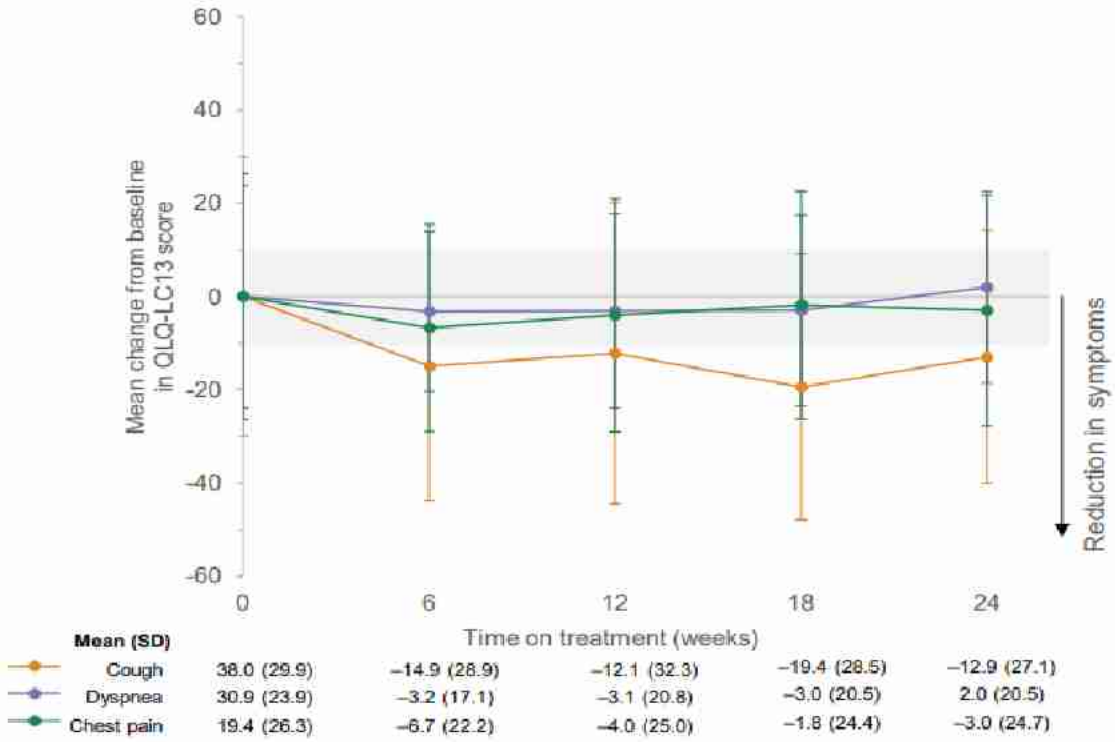
W celu oceny wyników jakości życia zależnej od zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL), zgłaszanych przez pacjentów zastosowano:

- Kwestionariusz *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC): *Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer Module 13* oraz *Core 30* (EORTC QLQ-LC13 i EORTC QLQ-C30), oceniany z wykorzystaniem skali ogólnego stanu zdrowia (ang. *Global Health Score*, GHS),
- kwestionariusz *EuroQol Group 5-Dimension 5-Level* (EQ-5D-5L), ocenianych w wizualnej skali analogowej (ang. *visual analog scale*, VAS).

W obu skalach EORTC odpowiedzi na wszystkie pozycje są przeliczane na skalę od 0 do 100 zgodnie ze standardowym algorytmem punktacji, gdzie zmiana ≥10 punktów względem wartości wyjściowej była uznawana za minimalną klinicznie istotną różnicę. Wyższe wyniki wskazują na poprawę w globalnym stanie zdrowia wg EORTC QLQ-C30 oraz w EQ-VAS, a niższe wyniki wskazują na zmniejszenie objawów wg EORTC QLQ-LC13.

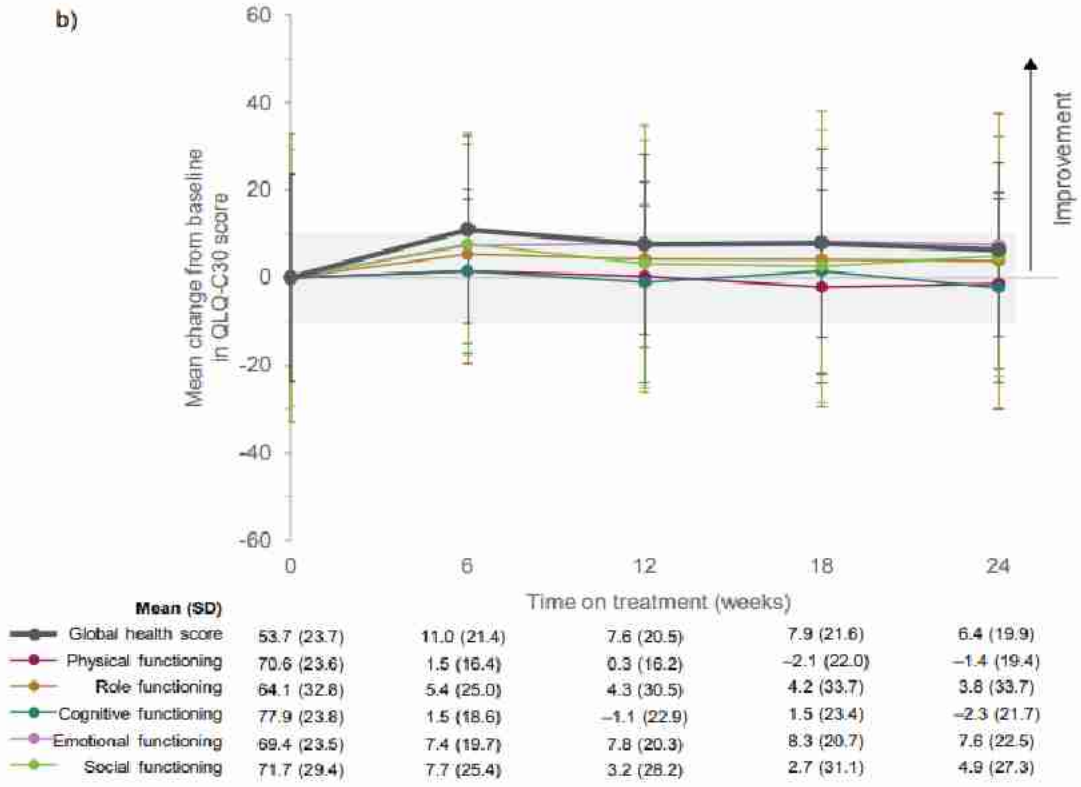
Podczas analizy pierwotnej przeprowadzonej na kohorcie A po medianie czasu obserwacji wynoszącej co najmniej 9 miesięcy (data odcięcia danych: 01 stycznia 2020 roku), średnie zmiany względem wartości wyjściowych w zakresie kaszlu, ocenianego jako część skali objawów EORTC QLQ-LC13, przekroczyły wcześniej zdefiniowaną minimalnie istotną klinicznie różnicę, co wskazywało na zmniejszenie nasilenia objawów; natomiast objawy duszności i bólu w klatce piersiowej pozostawały stabilne (Paik 2020).

Ryc. 6 Jakość życia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: średnia zmiana względem wartości wyjściowych w zakresie wyników zgłaszanych przez pacjentów w analizie pierwotnej dla kohorty A - EORTC QLQ-LC13 (Paik 2020).



Wyniki dotyczące ogólnego stanu zdrowia wskazywały na stabilność zgłaszanej przez pacjentów jakości życia w czasie w skali EORTC QLQ-C30 (Paik 2020).

Ryc. 7 Jakość życia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: średnia zmiana względem wartości wyjściowych w zakresie wyników zgłaszanych przez pacjentów w analizie pierwotnej dla kohorty A - ogólny stan zdrowia w EORTC QLQ-C30.



Mean (SD)					
Global health score	53.7 (23.7)	11.0 (21.4)	7.6 (20.5)	7.9 (21.6)	6.4 (19.9)
Physical functioning	70.6 (23.6)	1.5 (16.4)	0.3 (16.2)	−2.1 (22.0)	−1.4 (19.4)
Role functioning	64.1 (32.8)	5.4 (25.0)	4.3 (30.5)	4.2 (33.7)	3.8 (33.7)
Cognitive functioning	77.9 (23.8)	1.5 (18.6)	−1.1 (22.9)	1.5 (23.4)	−2.3 (21.7)
Emotional functioning	69.4 (23.5)	7.4 (19.7)	7.8 (20.3)	8.3 (20.7)	7.6 (22.5)
Social functioning	71.7 (29.4)	7.7 (25.4)	3.2 (28.2)	2.7 (31.1)	4.9 (27.3)

[redacted]

[redacted]

4.4.2 Data odcięcia danych: 20 maja 2024 r. - analiza długoterminowa

4.4.2.1 Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 3 lata, łącznie dla kohorty A i kohorty C (n=313), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wynosił 51,8% (95% CI: 46,1; 57,4). W przypadku_pacjentów otrzymujących tepotynib w drugiej i kolejnych liniach leczenia (2L+), wcześniej leczonych (n=149), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 45,0% (95% CI: 36,8; 53,3) (Mazieres 2025, Gasking 2025, Gasking 2025a).

Wśród pacjentów leczonych tepotynibem w 2L+, 104 pacjentów otrzymywało wcześniej wyłącznie chemioterapię opartą na platynie, 59 - immunoterapię w monoterapii, a 22 - leczenie skojarzone immunochemioterapią (Gasking 2025).

W Tab. 23 przedstawiono odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) podczas analizy długoterminowej w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 23 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2025, Gasking 2025, Gasking 2025a).

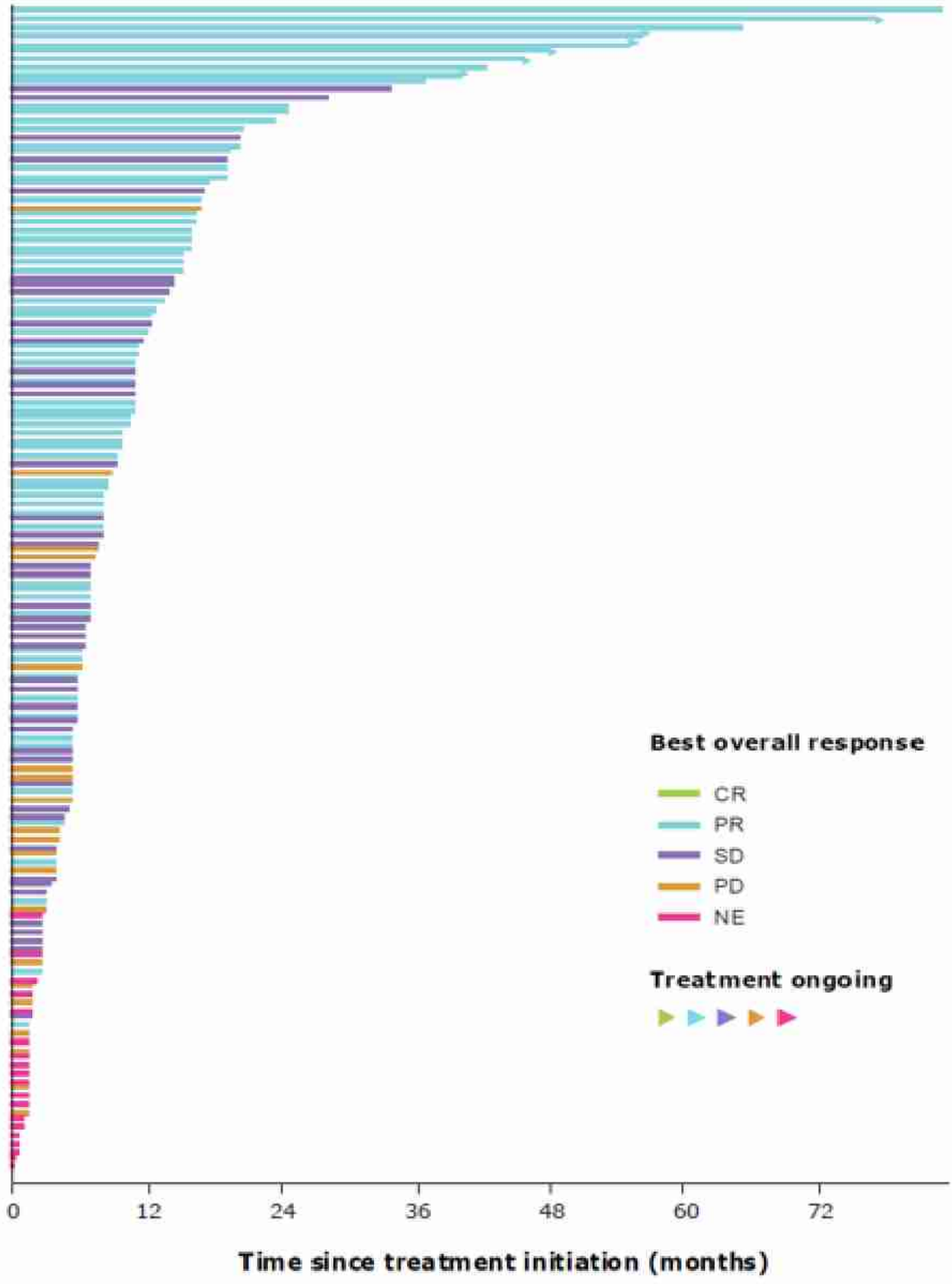
Punkt końcowy	Populacja ogólna, n=313	Populacja wcześniej leczona (2L+), n=149
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), % [95% CI]	51,8% [46,1; 57,4]	45,0% [36,8; 53,3]

ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*).

W kohortach A + C, mediana czasu trwania leczenia wyniosła 7,5 miesiąca (zakres: 0,03-83,12), a leczenie było kontynuowane u 18 pacjentów w momencie odcięcia danych. W grupie pacjentów wcześniej leczonych, leczenie było kontynuowane u 6 pacjentów. Łącznie u 99 pacjentów czas trwania leczenia wynosił ≥12 miesięcy, w tym u 41 pacjentów wcześniej leczonych), z czego u 3 wcześniej leczonych pacjentów trwało ≥60 miesięcy (Mazieres 2025).

Poniżej przedstawiono wykres typu *„swimmer plot”*, ilustrujący czas trwania leczenia u poszczególnych pacjentów z kohorty A + C. Każdy poziomy pasek odpowiada jednemu pacjentowi, a jego długość odzwierciedla czas od rozpoczęcia leczenia do zakończenia terapii lub ostatniej obserwacji (w miesiącach). Pacjenci zostali uporządkowani według rosnącego czasu leczenia. Kolor paska oznacza najlepszą odpowiedź na leczenie (ang. *best overall response*), sklasyfikowaną jako całkowita odpowiedź (ang. *complete response*, CR), częściowa odpowiedź (ang. *partial response*, PR), stabilizacja choroby (ang. *stable disease*, SD), progresja choroby (ang. *progressive disease*, PD) lub brak możliwości oceny (NE). Trójkąty na końcu pasków wskazują pacjentów, u których leczenie było nadal kontynuowane w momencie analizy danych.

Ryc. 10 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: wykres typu *swimmer* przedstawiający czas trwania leczenia i najlepszą odpowiedź na leczenie w kohortach A + C podczas analizy długoterminowej (Mazieres 2025 supplement).

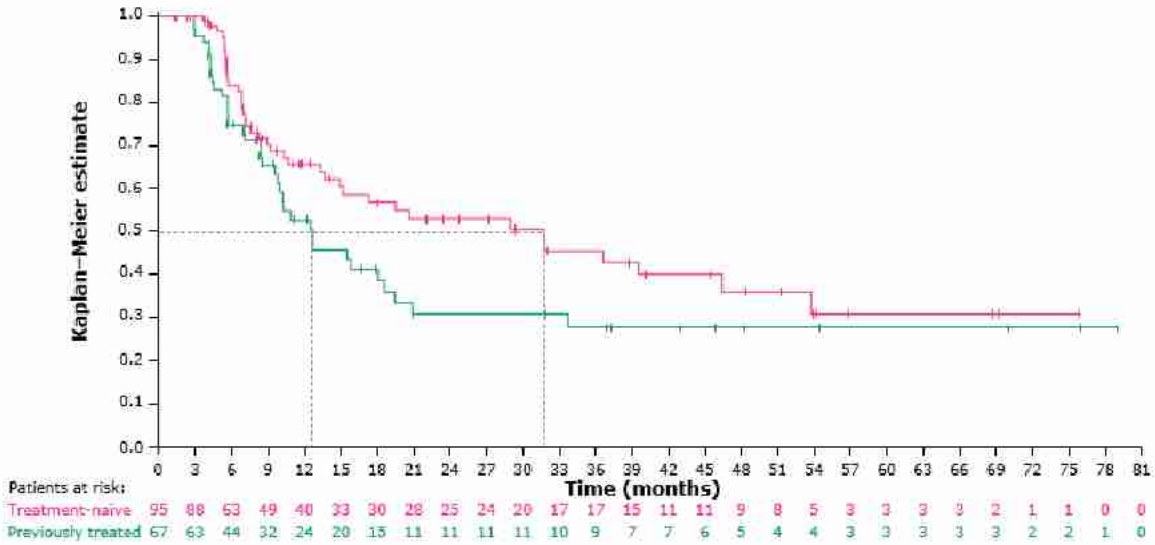


Wykres pokazuje znaczną heterogenność czasu trwania leczenia w analizowanej populacji. U części pacjentów obserwowano długotrwałe leczenie, często związane z uzyskaniem najlepszej odpowiedzi w postaci odpowiedzi częściowej (PR) lub stabilizacji choroby (SD), a w pojedynczych przypadkach całkowitej odpowiedzi (CR). Krótszy czas leczenia był częściej związany z progresją choroby (PD). Obecność trójkątów na końcu długich pasków wskazuje, że u istotnej części pacjentów odpowiedź na leczenie utrzymywała się, a terapia była kontynuowana w momencie odcięcia danych (ang. *data cut-off*). Dane te sugerują możliwość uzyskania trwałych odpowiedzi u wybranej podgrupy pacjentów.

4.4.2.2 Czas trwania odpowiedzi (DOR)

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 3 latach obserwacji, łącznie dla kohorty A i kohorty C (n=313) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wynosiła 18,0 miesiąca (95% CI: 12,6; 31,8). W przypadku pacjentów otrzymujących tepotynib w drugiej i kolejnych liniach leczenia (2L+), wcześniej leczonych (n=149), mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wynosiła 12,6 miesiąca (95% CI: 9,5; 18,5) (Mazieres 2025, Gasking 2025, Gasking 2025a).

Ryc. 11 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2025).



W Tab. 24 przedstawiono czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) podczas analizy długoterminowej w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 24 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2025, Gasking 2025, Gasking 2025a).

Punkt końcowy	Populacja ogólna, n=313	Populacja wcześniej leczona (2L+), n=149
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)		

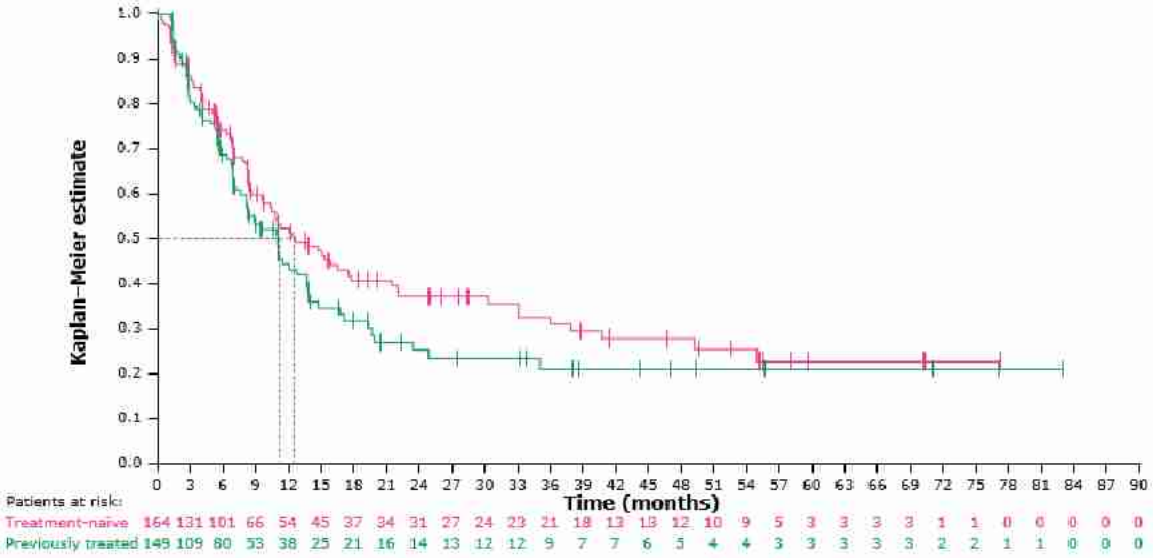
Punkt końcowy	Populacja ogólna, n=313	Populacja wcześniej leczona (2L+), n=149
Liczba zdarzeń, n (%)	77 (47,5%)	37 (55,2%)
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [95% CI] (miesiące)	18,0 [12,6; 31,8]	12,6 [9,5; 18,5]

DOR - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*).

4.4.2.3 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 3 latach obserwacji, łącznie dla kohorty A i kohorty C (n=313), mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 11,2 miesiąca (95% CI: 9,5; 13,8). W przypadku pacjentów otrzymujących tepotynib w drugiej i kolejnych liniach leczenia (2L+), wcześniej leczonych (n=149), mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 11,0 miesiąca (95% CI: 8,2; 13,7) (Mazieres 2025, Gasking 2025, Gasking 2025a).

Ryc. 12 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie wolne od progresji (PFS) podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2025).



W Tab. 25 przedstawiono przeżycie wolne od progresji (PFS) podczas analizy długoterminowej w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 25 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie wolne od progresji (PFS) podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2025, Gasking 2025, Gasking 2025a).

Punkt końcowy	Populacja ogólna, n=313	Populacja wcześniej leczona (2L+), n=149
Przeżycie wolne od progresji (PFS)		

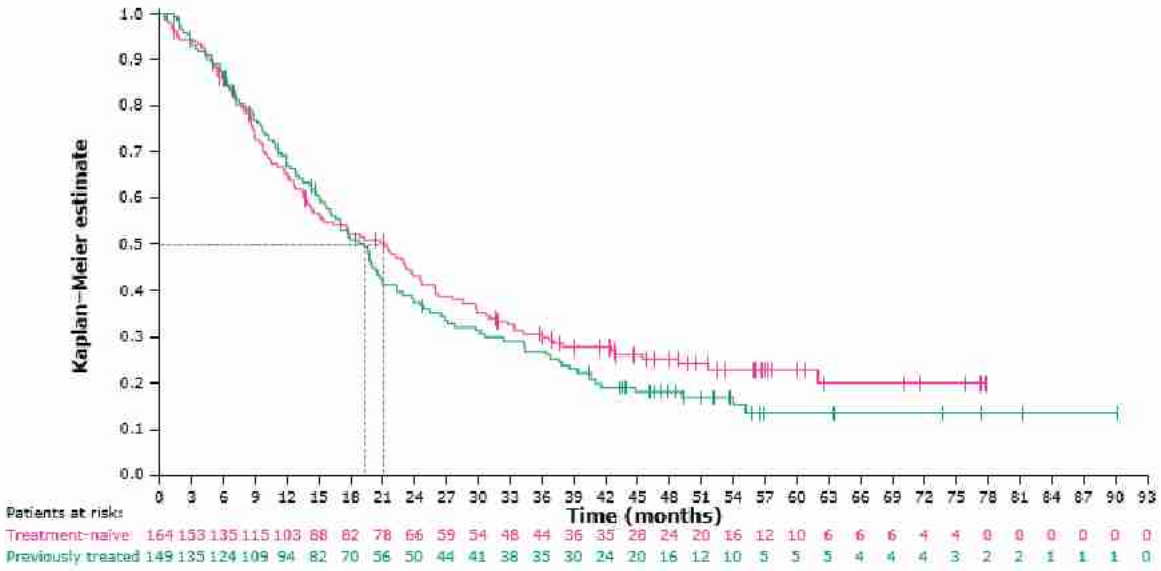
Punkt końcowy	Populacja ogólna, n=313	Populacja wcześniej leczona (2L+), n=149
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie progresji lub zgonu, n (%)	172 (55,0%)	84 (56,4%)
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana [95% CI] (miesiące)	11,2 [9,5; 13,8]	11,0 [8,2; 13,7]

PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

4.4.2.4 Przeżycie całkowite (OS)

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 3 lata, łącznie dla kohorty A i kohorty C (n=313), mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 19,7 miesiąca (95% CI: 16,2; 22,3). W przypadku pacjentów otrzymujących tepotynib w drugiej i kolejnych liniach leczenia (2L+), wcześniej leczonych (n=149), mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 19,3 miesiąca (95% CI: 15,6; 21,0) (Mazieres 2025, Gasking 2025, Gasking 2025a).

Ryc. 13 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie całkowite (OS) podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2025).



W Tab. 26 przedstawiono przeżycie całkowite (OS) podczas analizy długoterminowej w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 26 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14:* przeżycie całkowite (OS) podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2025, Gasking 2025, Gasking 2025a).

Punkt końcowy	Populacja ogólna, n=313	Populacja wcześniej leczona (2L+), n=149
Przeżycie całkowite (OS)		

Punkt końcowy	Populacja ogólna, n=313	Populacja wcześniej leczona (2L+), n=149
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zgon, n (%)	234 (74,8%)	115 (77,2%)
Przeżycie całkowite (OS), mediana [95% CI] (miesiące)	19,7 [16,2; 22,3]	19,3 [15,6; 21,0]

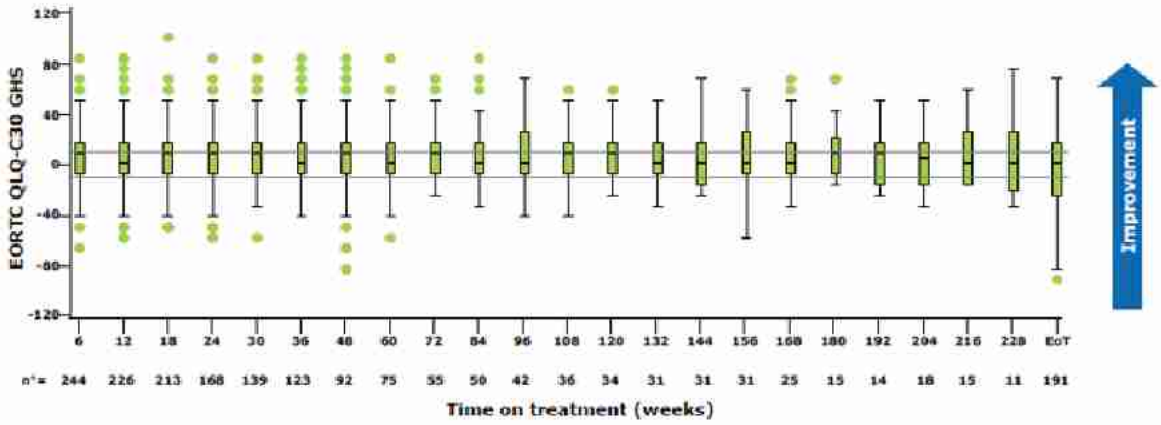
OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

4.4.2.5 Jakość życia

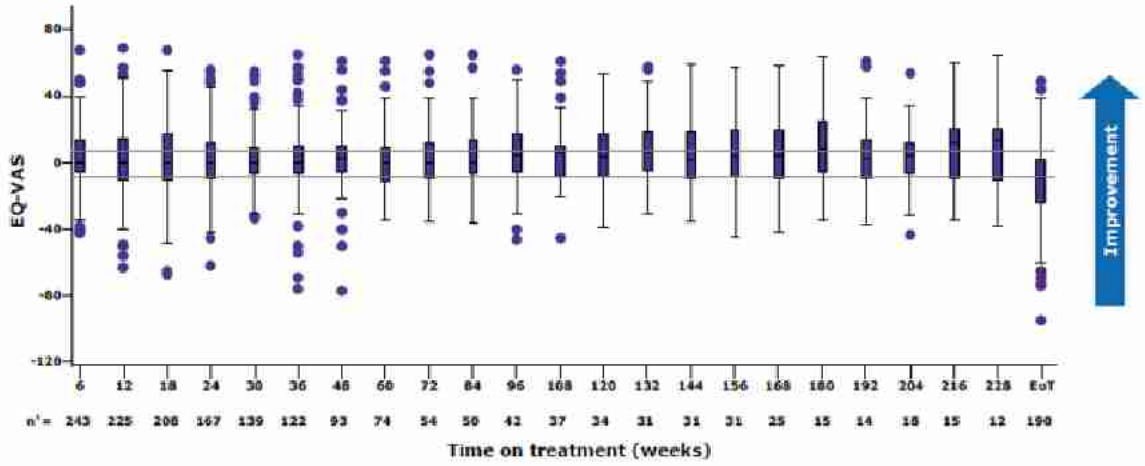
Wśród pacjentów analizowanych pod kątem jakości życia zależnej od zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL), średnia zmiana (± SD) względem wartości wyjściowej w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30, oceniana z wykorzystaniem skali ogólnego stanu zdrowia (ang. *Global Health Score*, GHS), wyniosła -7,1 (26,66) (n=174), natomiast w EQ-5D-5L, oceniana z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (ang. *visual analog scale*, VAS), wyniosła -10 (23,7) (n=172), przy czym wartości dodatnie wskazują na poprawę (Gasking 2025c, Felip 2025).

Na poniższych rycinach przedstawiono średnią zmianę względem wartości wyjściowej w EORTC QLQ-C30 i EQ-VAS. Linie przerywane wskazują minimalnie istotną klinicznie różnicę ±10 punktów. W każdym wykresie pudełkowym linie poziome oznaczają mediany, pudełka wskazują przedziały międzykwartylowe, wąsy wskazują zakresy (z wyłączeniem wartości odstających), a kółka oznaczają wartości odstające.

Ryc. 14 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: średnia zmiana względem wartości wyjściowej w EORTC QLQ-C30 podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Felip 2025).



Ryc. 15 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: średnia zmiana względem wartości wyjściowej w kwestionariuszu EQ-VAS podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Felip 2025).



Średnia zmiana (± SD) w stosunku do wartości wyjściowej w wynikach objawów z kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 dla kaszlu, duszności i bólu w klatce piersiowej wynosiła odpowiednio −6,1 (28,16) (n=175), 7,1 (21,05) (n=175) i −2,3 (28,13) (n=174), przy czym wartości ujemne wskazują na poprawę (Gasking 2025c, Felip 2025).

W ramach jakości życia oceniano również czas do pogorszenia (ang. *time to deterioration*, TTD), definiowanego jako czas od wartości wyjściowej do pierwszego pogorszenia o 10 punktów, przy użyciu estymat *Kaplana-Meiera*; proporcję pacjentów bez pogorszenia szacowano co 3 miesiące. Mediana TTD wyników objawów z EORTC QLQ-LC13 wynosiła 36,5 miesiąca dla kaszlu, 30,4 miesiąca dla bólu w klatce piersiowej i 5,5 miesiąca dla duszności (Felip 2025).

4.5 Analiza skuteczności w podgrupach

4.5.1 Data odcięcia danych: 20 listopada 2022 r.

Spośród 57 pacjentów w kohortach A i C z udokumentowanymi przerzutami do mózgu (ang. *brain metastases*, BM) na początku badania:

- ogólnoustrojowy odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, uwzględniający zmiany zarówno wewnątrzczaszkowe, jak i pozaczaszkowe, wyniósł 56,1% (95% CI: 42,4; 69,3),podczas gdy dla pacjentów bez przerzutów do mózgu – 50,4% (95% CI: 44,1; 56,7),
- wskaźnik kontroli choroby (DCR) wynosił 77,2% (95% CI: 64,2; 87,3), podczas gdy dla pacjentów bez przerzutów do mózgu – 76,2% (95% CI: 70,5; 81,3),
- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (mDOR) wyniosła 9,0 miesiąca (95% CI: 5,6; NO), podczas gdy dla pacjentów bez przerzutów do mózgu – 19,4 miesiąca (95% CI: 13,4; NO),
- mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 8,5 miesiąca (95% CI: 6,8; 19,4), podczas gdy dla pacjentów bez przerzutów do mózgu – 12,1 miesiąca (95% CI: 9,7; 14,8),
- mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 17,5 miesiąca (95% CI: 10,3; 22,3), podczas gdy dla pacjentów bez przerzutów do mózgu – 19,6 miesiąca (95% CI: 16,1; 23,0) (Mazieres 2023, Mazieres 2023 supplement).

W Tab. 27 przedstawiono skuteczność leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, w zależności od obecności przerzutów do mózgu, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 27 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: analiza podgrupy w zależności od obecności przerzutów do mózgu z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023 supplement).

Punkt końcowy	Pacjenci z obecnymi przerzutami do mózgu *, n=57	Pacjenci bez przerzutów do mózgu, n=256
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), n/N (%) [95% CI]	32/57 (56,1%) [42,4; 69,3]	129/256 (50,4%) [44,1; 56,7]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR), % [95% CI]	77,2 [64,2; 87,3]	76,2 [70,5; 81,3]
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [95% CI] (miesiące)	9,0 [5,6; NO]	19,4 [13,4; NO]
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana [95% CI] (miesiące)	8,5 [6,8; 19,4]	12,1 [9,7; 14,8]
Przeżycie całkowite (OS), mediana [95% CI] (miesiące)	17,5 [10,3; 22,3]	19,6 [16,1; 23,0]

* Spośród 57 pacjentów z przerzutami do mózgu w punkcie wyjściowym, 32 (56,1%) miało pozytywny wynik detekcji mutacji w tkance (T+), a 40 (70,2%) w płynnej biopsji (L+). ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*); DCR – wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); NO – nieoszacowane; PFS – czas przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*); OS – czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*).

Wśród 15 pacjentów z przerzutami do mózgu kwalifikującymi się jako zmiany docelowe i ocenianymi według RANO-BM (12 pacjentów wcześniej otrzymało radioterapię mózgu), wewnątrzczaszkowy ORR wyniósł 66,7% (95% CI: 38,4; 88,2). Pięciu pacjentów, którzy nie mieli przerzutów do mózgu w badaniu wyjściowym, rozwinęło przerzuty do mózgu podczas leczenia (wg RECIST v1.1 oceniane przez IRC) (Mazieres 2023).

W Tab. 28 przedstawiono wewnątrzczaszkową skuteczność (według kryteriów RANO-BM) w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, ze zmianami docelowymi w obrębie przerzutów do mózgu na początku badania, pochodzących z badania VISION, zgodnie z oceną IRC.

Tab. 28 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: wewnątrzczaszkowy odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023 supplement).

Punkt końcowy		Populacja ogólna z przerzutami do mózgu, kwalifikującymi się jako zmiany docelowe, n=15
Zgodnie z oceną Niezależnego Komitetu Oceniającego (IRC)		
Wewnątrzczaszkowa BOR, n/N (%)	Odpowiedź całkowita	3/15 (20,0%)
	Odpowiedź częściowa	7/15 (46,7%)
	Stabilizacja choroby	3/15 (20,0%)
	Progresja choroby	2/15 (13,3%)
Wewnątrzczaszkowy ORR, n/N (%) [95% CI]	Populacja ogólna	10/15 (66,7%) [38,4; 88,2]
	Populacja wcześniej leczona (2L+)	4/5 (80,0%) [28,4; 99,5]

BOR – najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *best overall response*); ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na

W przypadku oceny jakości życia, analiza podgrup obejmowała pacjentów z przerzutami do mózgu, wątroby, nadnerczy lub kości w momencie wyjściowym, ocenianych przez Niezależny Komitet Oceniający (ang. *Independent Review Committee*, IRC). Średnią zmianę względem wartości wyjściowej we wszystkich punktach czasowych oceniano za pomocą regresji liniowego modelu mieszanego u pacjentów z oceną wyjściową i co najmniej jedną oceną po rozpoczęciu leczenia.

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 32,6 miesięcy (zakres: 0,3; 71,9) łącznie dla kohorty A i kohorty C (ostatnia data odcięcia danych: 20 listopad 2022 roku), zmiana HRQoL względem wartości wyjściowej była możliwa do oceny u 52 pacjentów z przerzutami do mózgu (16,6%), 56 z przerzutami do wątroby (17,9%), 54 z przerzutami do nadnerczy (17,3%) oraz 86 z przerzutami do kości (27,5%).

W punkcie wyjściowym średnia ± błąd standardowy (SE) wartość EORTC QLQ-C30 była najniższa u pacjentów z przerzutami do kości (49,90 ± 2,03), następnie u pacjentów z przerzutami do nadnerczy (51,85 ± 2,51), wątroby (58,33 ± 2,77) oraz mózgu (59,94 ± 2,53). Podobny wzorzec zaobserwowano dla wyjściowych wartości EQ-5D-5L: wartość EQ-5D-5L w skali VAS była najniższa dla pacjentów z przerzutami do kości: 60,42 ± 1,94; nadnerczy: 63,06 ± 2,45; wątroby: 65,30 ± 2,46 i mózgu: 66,75 ± 2,57 (Reinmuth 2024).

W trakcie leczenia tepotynibem ogólna HRQoL (tj. EORTC QLQ-C30 GHS oraz EQ-5D-5L VAS) pozostawała stabilna u pacjentów z przerzutami do mózgu, wątroby, nadnerczy lub kości. Wyniki dotyczące objawów w tych grupach wykazywały tendencję do poprawy kaszlu przy jednoczesnej stabilności duszności i bólu w klatce piersiowej.

W Tab. 29 przedstawiono wyniki jakości życia zależnej od stanu zdrowia (HRQoL) w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, w zależności od obecności przerzutów, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION, zgodnie z oceną IRC.

Tab. 29 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: jakość życia zależna od stanu zdrowia (HRQoL) u pacjentów z kohorty A + C, w zależności od obecności przerzutów, zgodnie z oceną IRC (Reinmuth 2024).

Punkt końcowy	EORTC QOL-C30 GHS	EQ-5D-5L VAS	EORTC QLQ-LC13		
			Kaszel	Duszności	Ból w klatce piersiowej
Średnia ± błąd standardowy (SE), zmiana względem wartości wyjściowej					
Przerzuty do mózgu	0,91 ± 2,41	-1,38 ± 1,95	-8,34 ± 2,62	-3,20 ± 2,04	-4,52 ± 2,12
Przerzuty do wątroby	2,10 ± 2,27	-0,18 ± 2,11	-6,73 ± 2,31	-0,32 ± 1,92	-5,02 ± 1,84
Przerzuty do nadnerczy	6,92 ± 2,11	0,09 ± 1,69	-7,10 ± 2,04	-0,12 ± 1,66	-4,76 ± 1,88
Przerzuty do kości	6,92 ± 2,11	0,09 ± 1,69	-7,10 ± 2,04	-0,12 ± 1,66	-4,76 ± 1,88

GHS - skala ogólnego stanu zdrowia (ang. *Global Health Score*); VAS - wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*).

4.5.2 Data odcięcia danych: 20 maja 2024 r. – analiza długoterminowa

Populacja pacjentów z przerzutami do mózgu

Wśród 57 pacjentów z przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania:

- ORR wynosił 56,1% (95% CI: 42,4; 69,3), w porównaniu ORR na poziomie 50,8% (95% CI: 44,5; 57,1) u pacjentów bez przerzutów do mózgu (n=256). W podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu ocenianymi jako zmiany docelowe według kryteriów RANO-BM (n=15), wewnątrzczaszkowy ORR wynosił 66,7% (95% CI: 38,4; 88,2), a wskaźnik kontroli choroby (DCR) - 86,7% (95% CI: 59,5L 98,3),
- mediana DOR wynosiła 9,0 miesięcy (95% CI: 5,6; 31,7), w porównaniu z 19,4 miesiąca (95% CI: 13,4; 39,5) u pacjentów bez przerzutów do mózgu (n=256) (Gasking 2025b, Griesinger 2025).

W Tab. 30 przedstawiono skuteczność leczenia podczas analizy długoterminowej w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, w zależności od obecności przerzutów do mózgu, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 30 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C, w zależności od obecności przerzutów do mózgu (Gasking 2025b, Griesinger 2025).

Punkt końcowy	Pacjenci z obecnymi przerzutami do mózgu, n=57	Pacjenci bez przerzutów do mózgu, n=256
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), % [95% CI]	56,1% [42,4; 69,3]	50,8% [44,5; 57,1]
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [95% CI] (miesiące)	9,0 [5,6; 31,7]	19,4 [13,4; 39,5]

ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*); DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*);

Podczas analizy długoterminowej ocena w podgrupach dotyczyła populacji w zależności od wieku, historii palenia tytoniu oraz w zależności od sposobu wykrycia mutacji w kierunku zmiany *METex14* za pomocą biopsji tkankowej „L+" lub za pomocą biopsji tkankowej „T+".

Analiza w podgrupach w zależności od sposobu wykrycia mutacji

W populacji ogólnej:

- u pacjentów T+ odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w populacji ogólnej wynosił 54,8% (95% CI: 47,8; 61,7), natomiast pacjenci L+ osiągnęli ORR na poziomie 51,7% (95% CI: 44,1; 59,2). U pacjentów L+ obserwowano krótsze wartości punktów końcowych zależnych od czasu, co może wynikać z większego obciążenia chorobą w momencie rozpoczęcia leczenia,
- u pacjentów T+ mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wynosiła 17,4 miesiąca (95% CI: 12,4; 31,7), natomiast u pacjentów L+ wynosiła 15,2 miesiąca (95% CI: 9,7; 33,6),
- u pacjentów T+ mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 13,7 miesiąca (95% CI: 11,0; 17,1), natomiast u pacjentów L+ wynosiła 8,9 miesiąca (95% CI: 7,8; 11,0),
- u pacjentów T+ mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 22,3 miesiąca (95% CI: 18,8; 25,9), natomiast u pacjentów L+ wynosiła 17,6 miesiąca (95% CI: 12,6; 21,3) (Gasking 2025b, Griesinger 2025).

U pacjentów leczonych w drugiej i kolejnych liniach leczenia (2L+):

- odsetek ORR u pacjentów T+ wyniósł 49,5% (95% CI: 39,2; 59,8), natomiast pacjenci w podgrupie L+ mieli ORR na poziomie 43,4% (95% CI: 32,5; 54,7),
- u pacjentów w podgrupie T+ mediana DOR wynosiła 12,4 miesiąca (95% CI: 8,3; 18,0), a u pacjentów L+ - 12,4 miesiąca (95% CI: 8,4; 33,6),
- u pacjentów w podgrupie T+ mediana PFS wynosiła 11,5 miesiąca (95% CI: 8,2; 14,7), a u pacjentów L+ - 8,2 miesiąca (95% CI: 5,7; 11,0),
- u pacjentów w podgrupie T+ mediana OS wynosiła 19,7 miesiąca (95% CI: 17,0; 24,5), a u pacjentów L+ - 16,2 miesiąca (95% CI: 12,0; 21,0) (Griesinger 2025).

W Tab. 31 przedstawiono skuteczność leczenia podczas analizy długoterminowej w podgrupie pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, w zależności od sposobu wykrycia mutacji *METex14* (T+ lub L+), dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 31 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* podczas analizy długoterminowej w podgrupie pacjentów z kohorty A + C, w zależność od sposobu wykrycia mutacji *METex14* (Gasking 2025b, Griesinger 2025).

Punkt końcowy	T+	L+
Populacja ogólna		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)		
Liczba pacjentów, n	n=208	n=178
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), % [95% CI]	54,8% [47,8; 61,7]	51,7% [44,1; 59,2]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)		
Liczba pacjentów, n	n=208	n=178
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [95% CI] (miesiące)	17,4 [12,4; 31,7]	15,2 [9,7; 33,6]
Przeżycie wolne od progresji (PFS)		
Liczba pacjentów, n	n=208	n=178
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana [95% CI] (miesiące)	13,7 [11,0; 17,1]	8,9 [7,8; 11,0]
Przeżycie całkowite (OS)		
Liczba pacjentów, n	n=208	n=178
Przeżycie całkowite (OS), mediana [95% CI] (miesiące)	22,3 [18,8; 25,9]	17,6 [12,6; 21,3]
Populacja wcześniej leczona (2L+)		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)		
Liczba pacjentów, n	n=97	n=83
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), % [95% CI]	49,5% [39,2; 59,8]	43,4% [32,5; 54,7]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)		
Liczba pacjentów, n	n=97	n=83
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [95% CI] (miesiące)	12,4 [8,3; 18,0]	12,4 [8,4; 33,6]
Przeżycie wolne od progresji (PFS)		
Liczba pacjentów, n	n=97	n=83

Punkt końcowy	T+	L+
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana [95% CI] (miesiące)	11,5 [8,2; 14,7]	8,2 [5,7; 11,0]
Przeżycie całkowite (OS)		
Liczba pacjentów, n	n=97	n=83
Przeżycie całkowite (OS), mediana [95% CI] (miesiące)	19,7 [17,0; 24,5]	16,2 [12,0; 21,0]

L+ - wykrycie *METex14* w próbce biopsji płynnej; T+ - wykrycie *METex14* w próbce biopsji tkankowej; ORR - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*); DOR - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

Analiza w podgrupach w zależności od wieku

U pacjentów w wieku <75 lat (n=184), ORR wynosił 55,4% (95% CI: 47,9; 62,7) w porównaniu z ORR na poziomie 46,5% (95% CI: 37,7; 55,5) u pacjentów w wieku ≥75 lat (n=129). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wyniosła odpowiednio 19,4 miesiąca (95% CI: 12,4; 53,7) i 15,7 miesiąca (95% CI: 9,3; 31,8). U pacjentów w wieku <75 lat, mediana PFS wynosiła 11,5 miesiąca (95% CI: 8,9; 15,9) w porównaniu z PFS na poziomie 10,8 miesiąca (95% CI: 8,3; 15,1) u pacjentów w wieku ≥75 lat (Gasking 2025b, Griesinger 2025).

W Tab. 32 przedstawiono skuteczność leczenia podczas analizy długoterminowej w podgrupie pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, w zależności od wieku, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

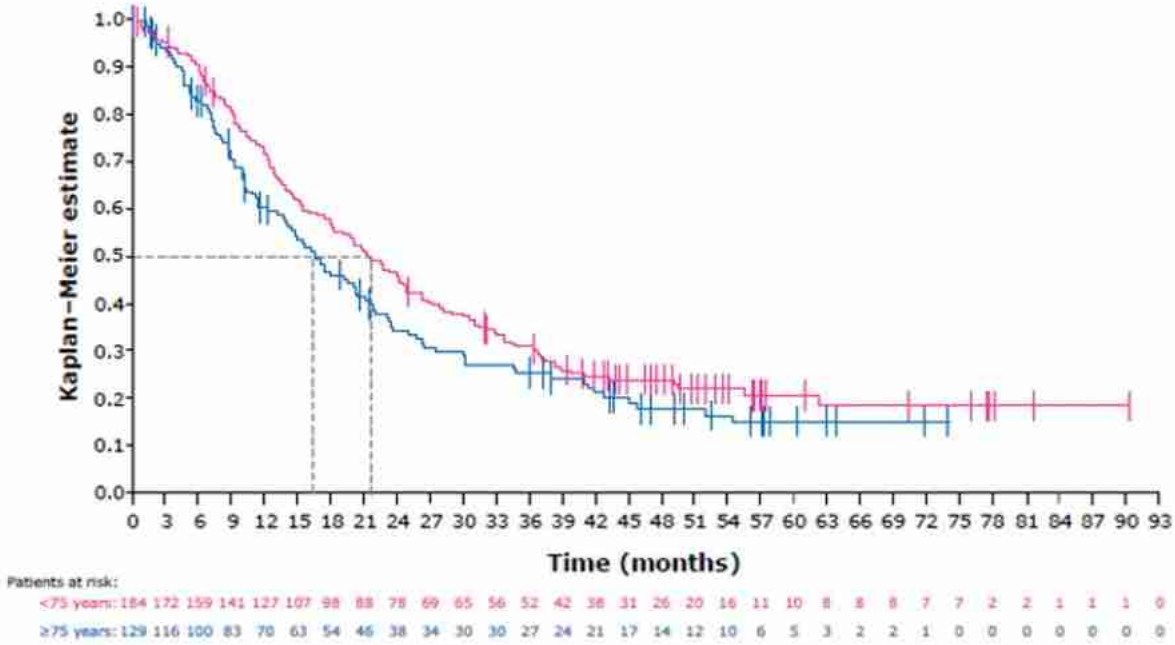
Tab. 32 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* podczas analizy długoterminowej w podgrupach u pacjentów z kohorty A + C, w zależności od wieku (Gasking 2025b, Griesinger 2025).

Punkt końcowy	Pacjenci w wieku <75 lat, n=184	Pacjenci w wieku ≥75 lat, n=129
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), % [95% CI]	55,4% [47,9; 62,7]	46,5% [37,7; 55,5]
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana (miesiące) [95% CI]	19,4 [12,4; 53,7]	15,7 [9,3; 31,8]
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana [95% CI] (miesiące)	11,5 [8,9; 15,9]	10,8 [8,3; 15,1]

ORR - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*); DOR - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*);

U pacjentów w wieku <75 lat (n=184), mediana OS wynosiła 21,1 miesiąca (95% CI: 17,6; 24,9) w porównaniu z OS na poziomie 16,2 miesiąca (95% CI: 12,7; 20,7) u pacjentów w wieku ≥75 lat (n=129) (Gasking 2025b, Griesinger 2025).

Ryc. 16 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie całkowite (OS) podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C, w zależności od wieku (Griesinger 2025).



W Tab. 33 przedstawiono medianę przeżycia całkowitego (OS) podczas analizy długoterminowej w podgrupie pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, w zależności od wieku, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 33 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie całkowite (OS) podczas analizy długoterminowej w podgrupach u pacjentów z kohorty A + C, w zależności od wieku (Gasking 2025b, Griesinger 2025).

Punkt końcowy	Pacjenci w wieku <75 lat, n=184	Pacjenci w wieku ≥75 lat, n=129
Przeżycie całkowite (OS), mediana [95% CI] (miesiące)	21,1 [17,6; 24,9]	16,2 [12,7; 20,7]

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

Analiza w podgrupach w zależności od historii palenia tytoniu

U pacjentów z historią palenia w wywiadzie (n=149) obserwowano ORR na poziomie 56,4% (95% CI: 48,0; 64,5), natomiast u pacjentów bez palenia w wywiadzie (n=154) – ORR na poziomie 47,4% (95% CI: 39,3; 55,6). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wynosiła odpowiednio 18,0 miesięcy (95% CI: 10,4; 39,5) i 20,8 miesiąca (95% CI: 9,5; NE). U pacjentów z historią palenia w wywiadzie (n=149) obserwowano medianę PFS na poziomie 12,1 miesiąca (95% CI: 8,9; 16,5), natomiast u pacjentów bez palenia w wywiadzie (n=154) – PFS na poziomie 11,0 miesiąca (95% CI: 8,2; 13,8) (Gasking 2025b, Griesinger 2025).

W Tab. 34 przedstawiono skuteczność leczenia podczas analizy długoterminowej w podgrupach populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, w zależności od historii palenia, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

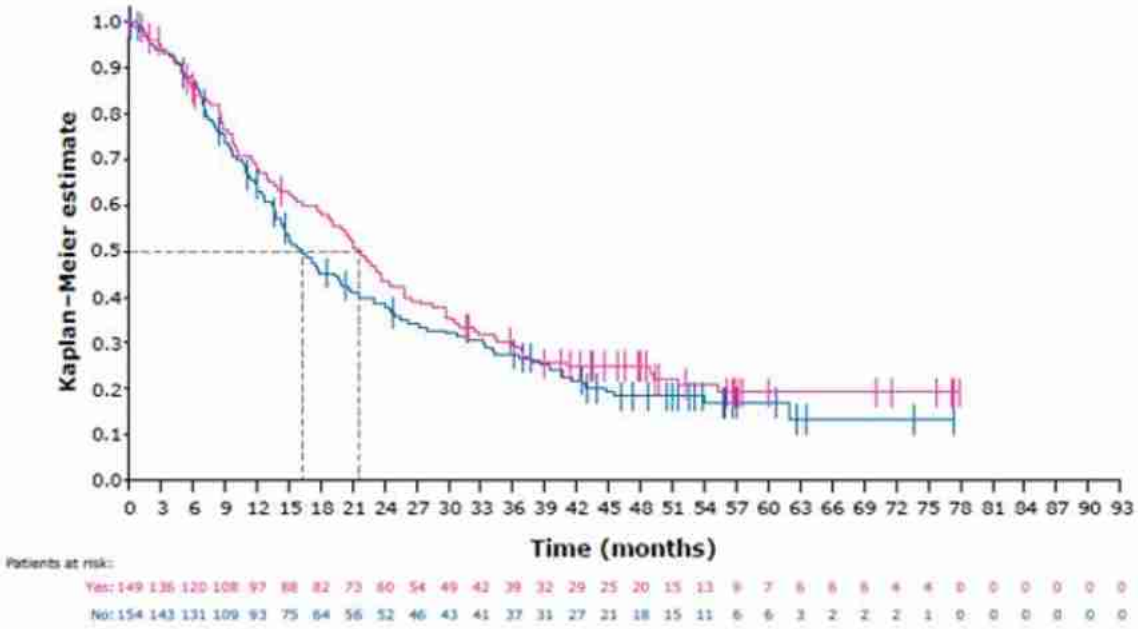
Tab. 34 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* podczas analizy długoterminowej w podgrupach u pacjentów z kohorty A + C, w zależności od historii palenia (Gasking 2025b, Griesinger 2025).

Punkt końcowy	Pacjenci z historią palenia, n=149	Pacjenci bez historii palenia, n=154
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), % [95% CI]	56,4% [48,0; 64,5]	47,4% [39,3; 55.6]
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana (miesiące) [95% CI]	18,0 [10,4; 39,5]	20,8 [9,5; NE]
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana [95% CI] (miesiące)	12,1 [8,9; 16,5]	11,0 [8,2; 13,8]

ORR - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*); DOR - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

U pacjentów z historią palenia w wywiadzie (n=149) obserwowano medianę OS na poziomie 21,7 miesiąca (95% CI: 18,0; 25,8), natomiast u pacjentów bez palenia w wywiadzie (n=154) - OS na poziomie 16,2 miesiąca (95% CI: 13,7; 20,5) (Gasking 2025b, Griesinger 2025).

Ryc. 17 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie całkowite (OS) podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C, w zależności od historii palenia (Griesinger 2025).



W Tab. 35**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** przedstawiono medianę przeżycia całkowitego (OS) podczas analizy długoterminowej w podgrupach populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, w zależności od historii palenia, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 35 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie całkowite (OS) podczas analizy długoterminowej w podgrupach u pacjentów z kohorty A + C, w zależności od historii palenia (Gasking 2025b, Griesinger 2025).

Punkt końcowy	Pacjenci z historią palenia, n=149	Pacjenci bez historii palenia, n=154
Przeżycie całkowite (OS), mediana [95% CI] (miesiące)	21,7 [18,0; 25,8]	16,2 [13,7; 20,5]

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

4.6 Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa leczenia tepotynibu (Tepmetko®) w monoterapii w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego i progresją choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny oceniano na podstawie nierandomizowanego, otwartego, kohortowego badania klinicznego VISION.

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych, zgodnie z *Common Terminology Criteria for Adverse Events* Narodowego Instytutu Raka (NCI-CTCAE), wersja 4.03. Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę tepotynibu.

Wyniki badania VISION we wnioskowanej populacji zostały opisane na podstawie głównej pełnotekstowej publikacji Mazieres 2023 (z datą odcięcia danych 22 listopada 2022 roku), wraz z protokołem i suplementem, publikacji pełnotekstowej Paik 2020, trzech abstraktach konferencyjnych (Smit 2022, Viteri 2023, Reinmuth 2024), w dokumentach udostępnionych przez firmę oraz w rejestrze badań klinicznych (https://clinicaltrials.gov/study/NCT02864992). Wyniki uzupełniono o dane pochodzące z analizy długoterminowej (z datą odcięcia 24 maja 2024 roku), opisanej w abstraktach konferencyjnych: Felip 2025, Gasking 2025, Gasking 2025a, Gasking 2025b, Gasking 2025c, Griesinger 2025, Mazieres 2025. W ramach niniejszej analizy odstąpiono od przedstawienia wyników analizy w podgrupie azjatyckiej.

Dla uproszczenia, pacjentów z pozytywnym wynikiem biopsji tkankowej w kierunku zmiany *METex14* nazywano „pacjentami z dodatnim wynikiem biopsji płynnej" lub „L+", natomiast pacjentów ze zmianą *METex14* wykrytą w próbce biopsji tkankowej nazywano „pacjentami z dodatnim wynikiem biopsji tkankowej" lub „T+".

Podczas przedstawionej daty odcięcia danych (20 listopad 2022 roku), mediana czasu obserwacji wynosiła ponad 35,0 miesięcy dla pacjentów z kohorty A i dłuższej niż 18,0 miesięcy dla pacjentów z kohorty C. Łącznie dla kohorty A+C mediana czasu obserwacji wynosiła 32,6 miesiące. Analiza długoterminowa obejmowała okres leczenia w wysokości 7,5 miesiąca (19 pacjentów otrzymywało tepotynib przez ≥48 miesięcy a maksymalny okres leczenia wynosił 83 miesiące), natomiast okres obserwacji powyżej 3 lat.

4.6.1 Data odcięcia danych: 20 listopada 2022 r.

4.6.1.1 Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE)

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 32,6 miesięcy (zakres: 0,3; 71,9) łącznie dla kohorty A i kohorty C (ostatnia data odcięcia danych: 20 listopad 2022 roku), większość pacjentów (99,0%) doświadczyła ≥1 zdarzenia niepożądanego występującego w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE), z czego 64,9% pacjentów miało TEAE o ≥3 stopniu nasilenia, a 50,8% miało ciężkie TEAE.

Większość pacjentów (91,7%) doświadczyła działań niepożądanych, które uznano za związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse event*, TRAE), przy czym u 109 (34,8%) pacjentów miały 3. lub wyższy stopień nasilenia. Nie odnotowano żadnych istotnych zmian od wartości wyjściowych w zakresie parametrów hematologicznych, biochemicznych, krzepnięcia krwi, analizy moczu ani parametrów życiowych. Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki tepotynibu lub przerwania leczenia uznano za związane z leczeniem u większości pacjentów. U czterdziestu jeden pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane występujące w trakcie leczenia i prowadzące do zgonu, w tym 3 przypadki zgonu związanego z leczeniem.

W Tab. 36 przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *MET2x14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION, w zależności od sposobu biopsji.

Tab. 36 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE), u pacjentów z kohorty A + C, w zależności od sposobu biopsji (dane Wnioskodawcy).

Punkt końcowy	L+, n=178	T+, n=208	T+ i/lub L+, n=313
Jakiekolwiek TEAE, n (%)			
Jakiekolwiek TEAE	177/178 (99,4%)	206/208 (99,0%)	310/313 (99,0%)
TEAE związane z leczeniem	159/178 (89,3%)	195/208 (93,8%)	287/313 (91,7%)
Ciężkie TEAE	97/178 (54,5%)	93/208 (44,7%)	159/313 (50,8%)
Ciężkie TEAE związane z leczeniem	24/178 (13,5%)	35/208 (16,8%)	49/313 (15,7%)
Jakiekolwiek TEAE według stopnia ciężkości, n (%)			
O ≥3. stopniu nasilenia	117/178 (65,7%)	130/208 (62,5%)	203/313 (64,9%)
O ≥4. stopniu nasilenia	38/178 (21,3%)	30/208 (14,4%)	57/313 (18,2%)
Jakiekolwiek TEAE związane z leczeniem, według stopnia ciężkości, n (%)			
O ≥3. stopniu nasilenia	52/178 (29,2%)	79/208 (38,0%)	109/313 (34,8%)
O ≥4. stopniu nasilenia	7/178 (3,9%)	8/208 (3,8%)	12/313 (3,8%)
TEAE prowadzące do zgonu	28/178 (15,7%)	19/208 (9,1%)	41/313 (13,1%)
TEAE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	1/178 (0,6%)	2/208 (1,0%)	3/313 (1,0%)
TEAE prowadzące do czasowego przerwania leczenia	85/178 (47,8%)	116/208 (55,8%)	165/313 (52,7%)
TEAE związane z leczeniem, prowadzące do czasowego przerwania leczenia	67/178 (37,6%)	98/208 (47,1%)	135/313 (43,1%)
TEAE prowadzące do całkowitego przerwania leczenia	41/178 (23,70%)	51/208 (24,5%)	78/313 (24,9%)

Punkt końcowy	L+, n=178	T+, n=208	T+ i/lub L+, n=313
TEAE związane z leczeniem, prowadzące do całkowitego przerwania leczenia	21/178 (11,8%)	34/208 (16,3%)	46/313 (14,7%)
TEAE prowadzące do zmniejszenia dawkowania	58/178 (32,6%)	83/208 (39,9%)	113/313 (36,1%)
TEAE związane z leczeniem, prowadzące do zmniejszenia dawkowania	54/178 (30,3%)	77/208 (37,0%)	105/313 (33,5%)

TEAE - zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*); L+ - wykrycie METex14 w próbce biopsji płynnej; T+ - wykrycie METex14 w próbce biopsji tkankowej.

U pacjentów często występowały TEAE, według klasy układów i narządów (SOC), należące do: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (89,1%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (65,5%), nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (58,1%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (55,0%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (52,1%). Najczęstszymi TEAE były: obrzęk obwodowy (72,5%), hipoalbuminemia (32,9%), nudności (30,7%), biegunka (28,8%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (29,1%), duszność (22,0%) i zmniejszony apetyt (21,4%) (dane Wnioskodawcy).

W Tab. 37 przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *MET2x14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION, w podziale na klasy układów i narządów.

Tab. 37 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE), u pacjentów z kohorty A + C, w podziale na klasy układów i narządów (dane Wnioskodawcy).

Punkt końcowy	L+, n=178	T+, n=208	T+ i/lub L+, n=313
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego, n (%)	34/178 (19,1%)	43/208 (20,7%)	60/313 (19,2%)
Anemia	29/178 (16,3%)	32/208 (15,4%)	48/313 (15,3%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, n (%)	111/178 (62,4%)	144/208 (69,2%)	205/313 (65,5%)
Mdłości	55/178 (30,9%)	67/208 (32,2%)	96/313 (30,7%)
Biegunka	44/178 (24,7%)	67/208 (32,2%)	90/313 (28,8%)
Zaparcia	35/178 (19,7%)	38/208 (18,3%)	60/313 (19,2%)
Wymioty	26/178 (14,6%)	31/208 (14,9%)	45/313 (14,4%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, n (%)	169/178 (89,9%)	187/208 (89,9%)	279/313 (89,1%)
Obrzęk obwodowy	130/178 (73,0%)	154/208 (74,0%)	227/313 (72,5%)
Zmęczenie	27/178 (15,2%)	36/208 (17,3%)	49/313 (15,7%)
Astenia	29/178 (16,3%)	28/208 (13,5%)	44/313 (14,1%)

Punkt końcowy	L+, n=178	T+, n=208	T+ i/lub L+, n=313
Gorączka	20/178 (11,2%)	24/208 (11,5%)	32/313 (10,2%)
Zakażenia i infekcje, n (%)	80/178 (44,9%)	101/208 (48,6%)	148/313 (47,3%)
Zapalenie płuc	17/178 (9,6%)	25/208 (12,0%)	36/313 (11,5%)
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, n (%)	97/178 (54,5%)	128/208 (61,5%)	182/313 (58,1%)
Zwiększenie stężenia kreatyniny	50/178 (28,1%)	63/208 (30,3%)	91/313 (29,1%)
Zwiększenie aktywności ALT	35/178 (19,7%)	40/208 (19,2%)	57/313 (18,2%)
Zwiększenie aktywności AST	24/178 (13,5%)	29/208 (13,9%)	43/313 (13,7%)
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej	20/178 (11,2%)	24/208 (11,5%)	35/313 (11,2%)
Zwiększenie aktywności amylazy	20/178 (11,2%)	26/208 (12,5%)	35/313 (11,2%)
Zaburzenia metaboliczne i odzywania, n (%)	93/178 (52,2%)	125/208 (60,1%)	172/313 (55,0%)
Hipoalbuminemia	55/178 (30,9%)	74/208 (35,6%)	103/313 (32,9%)
Zmniejszony apetyt	35/178 (19,7%)	47/208 (22,6%)	67/313 (21,4%)
Hipokalcemia	20/178 (11,2%)	23/208 (11,1%)	35/313 (11,2%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej, n (%)	65/178 (36,5%)	69/208 (33,2%)	105/313 (33,5%)
Ból pleców	23/178 (12,9%)	26/208 (12,5%)	39/313 (12,5%)
Bóle stawów	19/178 (10,7%)	20/208 (9,6%)	32/313 (10,2%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, n (%)	95/178 (53,4%)	107/208 (51,4%)	163/313 (52,1%)
Duszności	43/178 (24,2%)	42/208 (20,2%)	69/313 (22,0%)
Kaszel	26/178 (14,6%)	32/208 (15,4%)	46/313 (14,7%)
Wysięk opłucnowy	29/178 (16,3%)	27/208 (13,0%)	45/313 (14,4%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, n (%)	85/178 (47,8%)	99/208 (47,6%)	144/313 (46,0%)
Łysienie	22/178 (12,4%)	27/208 (13,0%)	36/313 (11,5%)

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; L+ - wykrycie METex14 w próbce biopsji płynnej; T+ – wykrycie METex14 w próbce biopsji tkankowej.

4.6.1.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse event*, TRAE)

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 32,6 miesięcy (zakres: 0,3; 71,9) łącznie dla kohorty A i kohorty C (ostatnia data odcięcia danych: 20 listopad 2022 roku), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse event*, TRAE) wystąpiły u 287 pacjentów (91,7%), przy czym u 109 (34,8%) pacjentów miały 3. lub wyższy stopień nasilenia, u 105 (33,5%) pacjentów konieczna była redukcja dawki, a 46 (14,7%) pacjentów przerwało leczenie z powodu TRAE (Mazieres 2023).

W Tab. 38 przedstawiono zdarzenia niepożądane o dowolnej przyczynie (AE) i związane z leczeniem (TRAE) w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *MET2x14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 38 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: zdarzenia niepożądane o dowolnej przyczynie (AE) i związane z leczeniem (TRAE), u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2023 supplement).

Punkt końcowy	Populacja całkowita, n=313	
	AE o dowolnej przyczynie	AE związane z leczeniem (TRAE)
Jakiekolwiek AE, n (%)	310/313 (99,0%)	287/313 (91,7%)
Ciężkie AE, n (%)	159/313 (50,8%)	49/313 (15,7%)
O ≥3. stopniu nasilenia, n (%)	203/313 (64,9%)	109/313 (34,8%)
O ≥4. stopniu nasilenia, n (%)	57/313 (18,2%)	12/313 (3,8%)
AE prowadzące do zmniejszenia dawki, n (%)	113/313 (36,1%)	105/313 (33,5%)
AE prowadzące do zakłócenia leczenia, n (%)	165/313 (52,7%)	135/313 (43,1%)
AE prowadzące do całkowitego przerwania leczenia, n (%)	78/313 (24,9%)	46/313 (14,7%)
AE prowadzące do zgonu*, n (%)	41/313 (13,1%)	3/313 (1,0%)

* Spośród trzech pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu, u jednego wystąpiła progresja choroby lub stan związany z rakiem płuca prowadzący do niewydolności wielonarządowej, co uznano za związane z leczeniem ze względu na brak raportu dotyczącego związku przyczynowego. AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*); TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse ecents*).

Najczęstszym TRAE był obrzęk obwodowy (n=210; 67,1%), przy czym u 35 (11,2%) pacjentów wystąpiły one w 3. lub wyższym stopniu nasilenia. Inne TRAE występujące u ponad 20% pacjentów obejmowały: hipoalbuminemię (n=74; 23,6%), nudności (n=73; 23,3%), biegunkę (n=70; 22,4%) oraz wzrost stężenia kreatyniny we krwi (n=69; 22,0%) i dotyczyły głównie 1-2. stopnia nasilenia (Mazieres 2023).

W Tab. 39 przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) występujące u ≥10% w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 39 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) występujące u ≥10% pacjentów z kohorty A + C, (Mazieres 2023 supplement).

Punkt końcowy	Populacja całkowita, n=313	
	TRAE o dowolnej stopniu nasilenia	TRAE o ≥3. stopniu nasilenia
Obrzęk obwodowy, n (%)	210/313 (67,1%)	35/313 (11,2%)
Hipoalbuminemia, n (%)	74/313 (23,6%)	11/313 (3,5%)
Nudności, n (%)	73/313 (23,3%)	2/313 (0,6%)
Biegunka, n (%)	70/313 (22,4%)	1/313 (0,3%)
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, n (%)	69/313 (22,0%)	3/313 (1,0%)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, n (%)	44/313 (14,1%)	7/313 (2,2%)
Zmniejszenie apetytu, n (%)	35/313 (11,2%)	1/313 (0,3%)

TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatmnt-related adverse event*).

4.6.1.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. *serious treatment-emergent adverse events*)

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 32,6 miesięcy (zakres: 0,3; 71,9) łącznie dla kohorty A i kohorty C (ostatnia data odcięcia danych: 20 listopad 2022 roku), ciężkie TEAE wystąpiły u 50,8% pacjentów. Najczęstszymi poważnymi TEAE (zgłoszonymi u >3% pacjentów) były wysięk opłucnowy (6,1%), zapalenie płuc (5,4%) i postęp choroby (4,2%) (dane Wnioskodawcy).

W Tab. 40 przedstawiono ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 40 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE), u pacjentów z kohorty A + C, w zależności od sposobu biopsji (dane Wnioskodawcy).

Punkt końcowy	L+, n=178	T+, n=208	T+ i/lub L+, n=313
Co najmniej jedno ciężkie TEAE, n (%)	97/178 (54,5%)	93/208 (44,7%)	159/313 (50,8%)
Ciężkie TEAE związane z leczeniem, n (%)	24/178 (13,5%)	35/208 (16,8%)	49/313 (15,7%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, n (%)	33/178 (18,5%)	30/208 (14,4%)	52/313 (16,6%)
Postęp choroby	9/178 (5,1%)	7/208 (3,4%)	13/313 (4,2%)
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia	6/178 (3,4%)	6/208 (2,9%)	12/313 (3,8%)
Obrzęk obwodowy	7/178 (3,9%)	6/208 (2,9%)	10/313 (3,2%)

Punkt końcowy	L+, n=178	T+, n=208	T+ i/lub L+, n=313
Zakażenia i infekcje, n (%)	23/178 (12,9%)	26/208 (12,5%)	40/313 (12,8%)
Zapalenie płuc	9/178 (5,1%)	10/208 (4,8%)	17/313 (5,4%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, n (%)	27/178 (15,2%)	27/208 (13,0%)	45/313 (14,4%)
Wysięk opłucnowy	15/178 (8,4%)	8/208 (3,8%)	19/313 (6,1%)
Duszności	6/178 (3,4%)	9/208 (4,3%)	11/313 (3,5%)

L+ - wykrycie METex14 w próbce biopsji płynnej; T+ - wykrycie METex14 w próbce biopsji tkankowej; TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*).

4.6.1.4 Zgony

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 32,6 miesięcy (zakres: 0,3; 71,9) łącznie dla kohorty A i kohorty C (ostatnia data odcięcia danych: 20 listopad 2022 roku), odnotowano łącznie 200 zgonów (63,9% całej populacji). Większość zgonów była spowodowana postępem choroby (157; 50,2%). Dwóch pacjentów (0,6%) doświadczyło TEAE ze skutkiem śmiertelnym. U jednego pacjenta stwierdzono niewydolność oddechową a u drugiego pacjenta - ostrą niewydolność oddechową związaną z leczeniem spowodowaną chorobą śródmiąższową płuc. Jeden dodatkowy pacjent miał początkowo zgłoszone zdarzenie ostrej niewydolności wątroby prowadzące do zgonu. Dokładna przyczyna lub data zgonu tego pacjenta jest nieznana ze względu na wycofanie zgody przed śmiercią (dane Wnioskodawcy).

W Tab. 41 przedstawiono odsetek zgonów u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *MET2x14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 41 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: odsetek zgonów, u pacjentów z kohorty A + C, w zależności od sposobu biopsji (dane Wnioskodawcy).

Punkt końcowy	L+, n=178	T+, n=208	T+ i/lub L+, n=313
Jakikolwiek zgon, n (%)	126/178 (70,8%)	120/208 (57,7%)	200/313 (63,9%)
Postęp choroby	96/178 (53,9%)	98/208 (47,1%)	157/313 (50,2%)
AE związane z badanym leczeniem	1/178 (0,6%)	1/208 (0,5%)	2/313 (0,6%)
AE niezwiązane z badanym leczeniem	15/178 (8,4%)	10/208 (4,8%)	22/313 (7,0%)
Przyczyna nieznana	14/178 (7,9%)	11/208 (5,3%)	19/313 (6,1%)

L+ - wykrycie METex14 w próbce biopsji płynnej; T+ - wykrycie METex14 w próbce biopsji tkankowej; AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*).

4.6.1.5 Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESI)

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 32,6 miesięcy (zakres: 0,3; 71,9) łącznie dla kohorty A i kohorty C (ostatnia data odcięcia danych: 20 listopad 2022 roku), wśród zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESI) zaobserwowano występowanie zwiększonej aktywności amylazy i lipazy w surowicy (odpowiednio u 11,2% i 9,3% pacjentów), choroby śródmiąższowej płuc (1,3%) i zapalenia płuc (1,9%) (dane Wnioskodawcy).

4.6.1.6 Redukcje dawkowania i przerwy w leczeniu z powodu zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*)

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 32,6 miesięcy (zakres: 0,3; 71,9) łącznie dla kohorty A i kohorty C (ostatnia data odcięcia danych: 20 listopad 2022 roku), redukcje dawkowania z powodu TEAE zgłoszono u 113 (36,1%) pacjentów, z czego 105 (33,5%) miało co najmniej jedno TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki tepotynibu. Obrzęk obwodowy był najczęstszym TEAE prowadzącym do redukcji dawki (49 zdarzeń, 15,7%), z czego 48 zdarzeń (15,3%) uznano za związane z leczeniem tepotynibem (dane Wnioskodawcy).

W Tab. 42 przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do redukcji dawkowania u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *MET2x14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 42 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do redukcji dawkowania, zgłoszone u >1% pacjentów z kohorty A + C (dane Wnioskodawcy).

Punkt końcowy	L+, n=178	T+, n=208	T+ i/lub L+, n=313
Co najmniej jedno TEAE prowadzące do zmniejszenia dawkowania, n (%)	58/178 (32,6%)	83/208 (39,9%)	113/313 (36,1%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, n (%)	38/178 (21,3%)	53/208 (25,5%)	75/313 (24,0%)
Obrzęk obwodowy	27/178 (15,2%)	35/208 (16,8%)	49/313 (15,7%)
Obrzęk uogólniony	5/178 (2,8%)	6/208 (2,9%)	10/313 (3,2%)
Obrzęk	2/178 (1,1%)	6/208 (2,9%)	8/313 (2,6%)
Astenia	3/178 (1,7%)	2/208 (1,0%)	4/313 (1,3%)
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, n (%)	5/178 (2,8%)	12/208 (5,8%)	16/313 (5,1%)
Zwiększenie stężenia kreatyniny	3/178 (1,7%)	7/208 (3,4%)	9/313 (2,9%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywania, n (%)	4/178 (2,2%)	6/208 (2,9%)	7/313 (2,2%)

Punkt końcowy	L+, n=178	T+, n=208	T+ i/lub L+, n=313
Hipoalbuminemia	2/178 (1,1%)	5/208 (2,4%)	5/313 (1,6%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, n (%)	6/178 (3,4%)	7/208 (3,4%)	9/313 (2,9%)
Wysięk opłucnowy	4/178 (2,2%)	5/208 (2,4%)	7/313 (2,2%)

L+ - wykrycie METex14 w próbce biopsji płynnej; T+ - wykrycie METex14 w próbce biopsji tkankowej; TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*).

Przerwy w podawaniu leczenia (tymczasowe przerwanie leczenia) z powodu TEAE zgłoszono u 165 pacjentów (52,7%), z czego 135 (43,1%) miało co najmniej jedno TEAE związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia tepotynibem. Obrzęk obwodowy był najczęstszym TEAE prowadzącym do przerwania leczenia (62 zdarzenia, 19,8%), z czego 59 zdarzeń (18,8%) uznano za związane z leczeniem tepotynibem (dane Wnioskodawcy).

W Tab. 43 przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do przerwania leczenia u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *MET2x14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 43 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do przerwania leczenia, zgłoszone u >1% pacjentów z kohorty A + C (dane Wnioskodawcy).

Punkt końcowy	L+, n=178	T+, n=208	T+ i/lub L+, n=313
Co najmniej jedno TEAE prowadzące do przerwania dawkowania, n (%)	85/178 (47,8%)	116/208 (55,8%)	165/313 (52,7%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, n (%)	12/178 (6,7%)	24/208 (11,5%)	28/313 (8,9%)
Mdłości	5/178 (2,8%)	8/208 (3,8%)	10/313 (3,2%)
Biegunka	3/178 (1,7%)	4/208 (1,9%)	5/313 (1,6%)
Wymioty	1/178 (0,6%)	4/208 (1,9%)	5/313 (1,6%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, n (%)	49/178 (27,5%)	68/208 (32,7%)	98/313 (31,3%)
Obrzęk obwodowy	33/178 (18,5%)	44/208 (21,2%)	62/313 (19,8%)
Obrzęk uogólniony	7/178 (3,9%)	10/208 (4,8%)	15/313 (4,8%)
Obrzęk	4/178 (2,2%)	9/208 (4,3%)	12/313 (3,8%)
Zlokalizowany obrzęk	4/178 (2,2%)	4/208 (1,9%)	7/313 (2,2%)
Astenia	2/178 (1,1%)	3/208 (1,4%)	4/313 (1,3%)
Gorączka	3/178 (1,7%)	2/208 (1,0%)	4/313 (1,3%)
Zakażenia i infekcje, n (%)	13/178 (7,3%)	16/208 (7,7%)	21/313 (6,7%)

Punkt końcowy	L+, n=178	T+, n=208	T+ i/lub L+, n=313
Zapalenie płuc	5/178 (2,8%)	5/208 (2,4%)	8/313 (2,6%)
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, n (%)	21/178 (11,8%)	30/208 (14,4%)	42/313 (13,4%)
Zwiększenie stężenia kreatyniny	10/178 (5,6%)	12/208 (5,8%)	18/313 (5,8%)
Zwiększenie aktywności ALT	5/178 (2,8%)	6/208 (2,9%)	9/313 (2,9%)
Zwiększenie aktywności amylazy	4/178 (2,2%)	4/208 (1,9%)	5/313 (1,6%)
Zwiększenie aktywności lipazy	1/178 (0,6%)	4/208 (1,9%)	5/313 (1,6%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywania, n (%)	7/178 (3,9%)	10/208 (4,8%)	11/313 (3,5%)
Zmniejszony apetyt	4/178 (2,2%)	6/208 (2,9%)	7/313 (2,2%)
Hipoalbuminemia	3/178 (1,7%)	5/208 (2,4%)	5/313 (1,6%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, n (%)	19/178 (10,7%)	14/208 (6,7%)	26/313 (8,3%)
Wysięk opłucnowy	9/178 (5,1%)	5/208 (2,4%)	11/313 (3,5%)
Duszności	5/178 (2,8%)	5/208 (2,4%)	7/313 (2,2%)

L+ - wykrycie METex14 w próbce biopsji płynnej; T+ - wykrycie METex14 w próbce biopsji tkankowej; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*).

Zaprzestanie leczenia z powodu TEAE zgłoszono u 78 pacjentów (24,9%), z czego 46 (14,7%) miało co najmniej jedno TEAE związane z leczeniem prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia tepotynibem. Obrzęk obwodowy był najczęstszym TEAE prowadzącym do zaprzestania leczenia (5,4%), z czego wszystkie zdarzenia uznano za związane z leczeniem tepotynibem (dane Wnioskodawcy).

W Tab. 44 przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do zaprzestania leczenia u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *MET2x14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 44 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do zaprzestania leczenia, zgłoszone u >1% pacjentów z kohorty A + C (dane Wnioskodawcy).

Punkt końcowy	L+, n=178	T+, n=208	T+ i/lub L+, n=313
Co najmniej jedno TEAE prowadzące do zaprzestanie leczenia, n (%)	41/178 (23,0%)	51/208 (24,5%)	78/313 (24,9%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, n (%)	16/178 (9,0%)	24/208 (11,5%)	35/313 (11,2%)
Obrzęk obwodowy	8/178 (4,5%)	12/208 (5,8%)	17/313 (5,4%)
Progresja choroby	2/178 (1,1%)	3/208 (1,4%)	4/313 (1,3%)

Punkt końcowy	L+, n=178	T+, n=208	T+ i/lub L+, n=313
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	2/178 (1,1%)	3/208 (1,4%)	5/313 (1,6%)
Obrzęk	0/178 (0,0%)	4/208 (1,9%)	4/313 (1,3%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, n (%)	9/178 (5,1%)	12/208 (5,8%)	18/313 (5,8%)
Wysięk opłucnowy	3/178 (1,7%)	4/208 (1,9%)	5/313 (1,6%)

L+ - wykrycie METex14 w próbce biopsji płynnej; T+ - wykrycie METex14 w próbce biopsji tkankowej; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*).

4.6.2 Data odcięcia danych: 24 maja 2024 r. - analiza długoterminowa

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 3 lata, łącznie dla kohorty A i kohorty C (ostatnia data odcięcia danych: 24 maja 2024 roku), większość pacjentów (99,0%) doświadczyła ≥1 zdarzenia niepożądanego o dowolnym stopniu nasilenia, z czego 68,4% pacjentów miało AE o ≥3 stopniu nasilenia:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) o dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 91,7% pacjentów, w tym u 36,1% wystąpiły TRAE o ≥3. stopniu nasilenia (Felip 2025),
- poważne TEAE występowały u 16,0% pacjentów (Gasking 2025c, Felip 2025), podczas gdy 15,7% pacjentów przerwało leczenie z powodu TRAE (Mazieres 2025),
- TRAE doprowadziły do redukcji dawki u 104 pacjentów (33,2%), przerwania danego leczenia u 137 pacjentów (43,8%), trwałego zakończenia leczenia u 49 pacjentów (15,7%) oraz zgonu u 3 pacjentów (1,0%). Spośród pacjentów, którzy zakończyli leczenie tepotynibem, 145 rozpoczęło kolejne terapie; 65 otrzymało inhibitory MET (Gasking 2025, Felip 2025, Mazieres 2025, Viteri 2025).

W Tab. 45 przedstawiono zdarzenia niepożądane o dowolnej przyczynie (AE) i związane z leczeniem (TRAE) podczas analizy długoterminowej w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 45 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: zdarzenia niepożądane o dowolnej przyczynie (AE) i związane z leczeniem (TRAE) podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2025, Gasking 2025).

Punkt końcowy	Populacja całkowita, n=313	
	AE o dowolnej przyczynie, n (%)	AE związane z leczeniem (TRAE), n (%)
Jakiekolwiek AE	310/313 (99,0%)	287/313 (91,7%)
Ciężkie AE	171/313 (54,6%)	50/313 (16,0%)

Punkt końcowy	Populacja całkowita, n=313	
	AE o dowolnej przyczynie, n (%)	AE związane z leczeniem (TRAE), n (%)
AE o ≥3. stopniu nasilenia	214/313 (68,4%)	113/313 (36,1%)
AE o ≥4. stopniu nasilenia	59/313 (18,8%)	12/313 (3,8%)
AE prowadzące do zgonu	43/313 (13,7%)	3/313 (1,0%)
AE prowadzące do zmniejszenia dawki	114/313 (36,4%)	104/313 (33,2%)
AE prowadzące do czasowego zakłócenia leczenia	172/313 (55,0%)	137/313 (43,8%)
AE prowadzące do całkowitego przerwania leczenia	84/313 (26,8%)	49/313 (15,7%)

AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*); TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (TRAE) był obrzęk obwodowy u 212 pacjentów (67,7% o dowolnym stopniu nasilenia, w tym 11,8% o ≥3. stopniu nasilenia), hipoalbuminemia u 79 pacjentów (25,2% o dowolnym stopniu nasilenia, w tym u 3,8% o ≥3. stopniu nasilenia) oraz nudności u 73 pacjentów (23,3% o dowolnym stopniu nasilenia, w tym u 0,6% o ≥3. stopniu nasilenia) (Felip 2025, Viteri 2025).

W Tab. 46 przedstawiono najczęściej występujące (>10% pacjentów) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) podczas analizy długoterminowej w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 46 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Felip 2025).

Punkt końcowy	Populacja całkowita, n=313	
	O dowolnym stopniu nasilenia, n (%)	O ≥3. stopniu nasilenia, n (%)
Obrzęk odwodowy	212/313 (67,7%)	37/313 (11,8%)
Hipoalbuminemia	79/313 (25,2%)	12/313 (3,8%)
Mdłości	73/313 (23,3%)	2/313 (0,6%)
Biegunka	71/313 (22,7%)	1/313 (0,3%)
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	69/313 (22,0%)	4/313 (1,3%)
Zwiększona aktywność ALT	44/313 (14,1%)	7/313 (2,2%)
Zmniejszony apetyt	36/313 (11,5%)	1/313 (0,3%)
Zwiększona aktywność AST	35/313 (11,2%)	6/313 (1,9%)
Zwiększona aktywność amylazy	33/313 (10,5%)	6/313 (1,9%)

ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa.

Obrzęk obwodowy był najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem, które prowadziło do zmniejszenia dawki u 48 (15,3%) pacjentów, przerwania leczenia u 59 (18,8%) pacjentów oraz trwałego zakończenia leczenia u 19 (6,1%) pacjentów (Felip 2025).

W Tab. 47 przedstawiono najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do zmniejszenia dawkowania, przerwania leczenia oraz trwałego zakończenia leczenia podczas analizy długoterminowej w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *MET2x14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 47 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do zmniejszenia dawkowania, przerwania leczenia oraz trwałego zakończenia leczenia podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Felip 2025).

Punkt końcowy	Populacja całkowita, n=313		
	TEAE prowadzące do zmniejszenia dawkowania (≥1% pacjentów)	TEAE prowadzące do przerwania leczenia (>2% pacjentów)	TEAE prowadzące do zakończenia leczenia (≥1% pacjentów)
Obrzęk odwodowy, n (%)	48/313 (15,3%)	59/313 (18,8%)	19/313 (6,1%)
Uogólniony obrzęk, n (%)	10/313 (3,2%)	15/313 (4,8%)	3/313 (1,0%)
Obrzęk, n (%)	7/313 (2,2%)	11/313 (3,5%)	4/313 (1,3%)
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, n (%)	8/313 (2,6%)	18/313 (5,8%)	-
Wysięk opłucnowy, n (%)	5/313 (1,6%)	10/313 (3,2%)	3/313 (1,0%)
Zwiększona aktywność ALT, n (%)	-	8/313 (2,6%)	
Mdłości, n (%)	-	7/313 (2,2%)	
Hipoalbuminemia, n (%)	4/313 (1,3%)	-	
Zmęczenie, n (%)	3/313 (1,0%)	-	
Astenia, n (%)	3/313 (1,0%)	-	
Obrzęk zlokalizowany, n (%)	3/313 (1,0%)	7/313 (2,2%)	
Śródmiąższowa choroba płuc, n (%)	-	-	3/313 (1,0%)
Zapalenie płuc, n (%)	-	-	3/313 (1,0%)

ALT – aminotransferaza alaninowa; TEAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-emergent adverse events*).

4.7 Wyniki analizy MAIC

Poniżej przedstawiono wyniki analizy MAIC (ang. *matching-adjusted indirect* comparison) pozwalającej na porównanie skuteczności tepotynibu, opartego na wynikach badania VISION, względem docetakselu w monoterapii (badanie REVEL) i docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem (badanie LUME-Lung 1), po korekcie o różnice w charakterystyce populacji tj. po dopasowaniu populacji. Wyniki analizy MAIC pochodzą z publikacji Batteson i wsp. (2024).

Wyniki przedstawiono jako medianę przeżycia dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) oraz medianę oraz łączny przyrost lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Opis wybranych krzywych PFS w scenariuszu bazowym dla każdego leczenia i porównania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 48 Wybrane krzywe w scenariuszu bazowym dla każdego porównania (Batteson 2024 supplement).

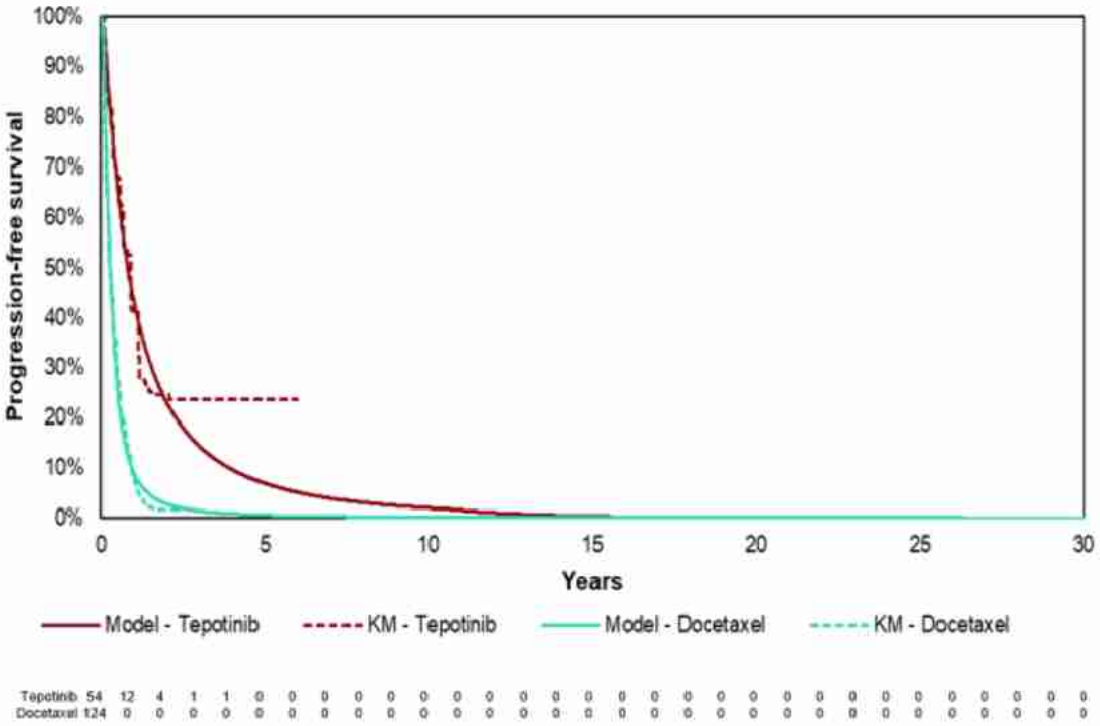
Porównanie	Schemat leczenia	Krzywe dla OS	Krzywe dla PFS
Analiza MAIC			
Tepotynib vs docetaksel	Tepotynib	Wykładnicza	Logarytmiczno-normalna
	Docetaksel	Uogólniony rozkład gamma	Logarytmiczno-normalna
Tepotynib vs docetaksel + nintedanib	Tepotynib	Logarytmiczno-normalna	Logarytmiczno-normalna
	Docetaksel + nintedanib	Rozkład gamma	Logarytmiczno-logistyczny
Pośrednie porównanie z danymi rzeczywistymi			
Tepotynib vs chemioterapia	Tepotynib	Logarytmiczno-normalna	Logarytmiczno-normalna
	Chemioterapia	Weibull	Logarytmiczno-logistyczny

OS - przeżycie całkowite (ang. overall survival); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

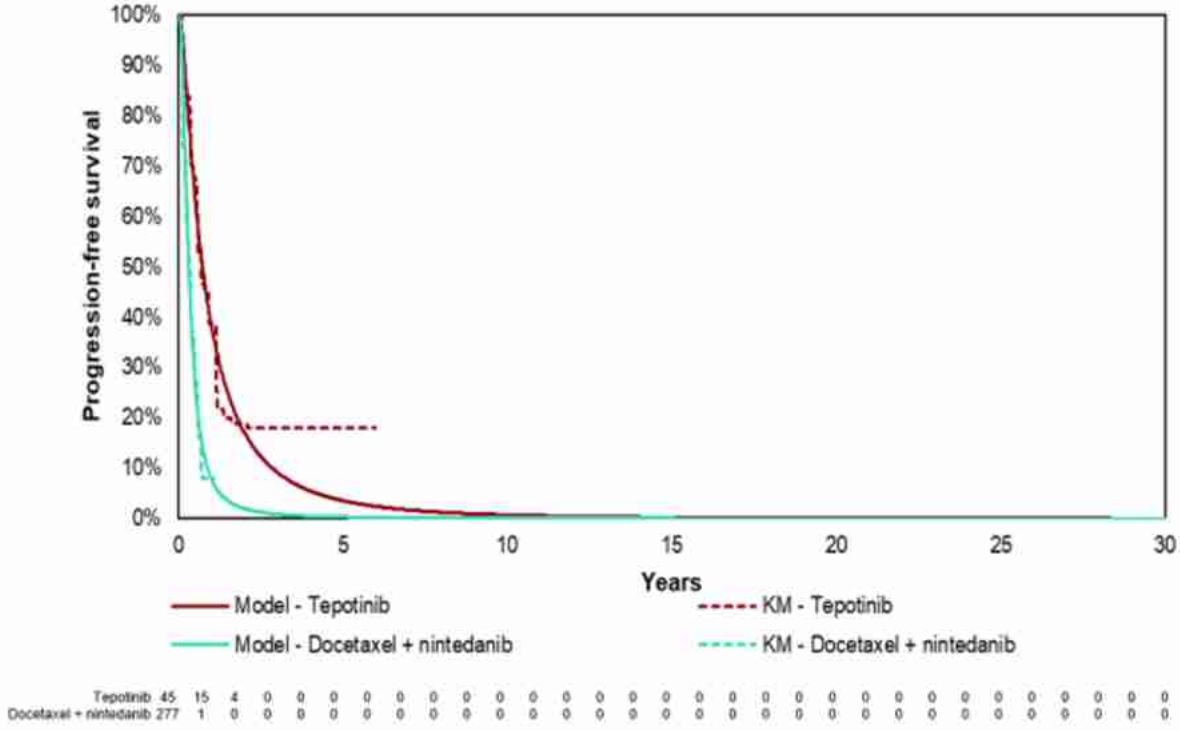
4.7.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Wyniki PFS w porównaniu z danymi z badań klinicznych w ogólnej populacji NDRP przy zastosowaniu podejścia MAIC wykazały, że pacjenci otrzymujący tepotynib mieli przewidywaną dłuższą medianę przeżycia wolnego od progresji (PFS) niż pacjenci otrzymujący standardowe leczenie w populacjach wcześniej nieleczonych i wcześniej leczonych. W populacji wcześniej leczonej wykazano, że tepotynib zapewnia wydłużenie mediany PFS o 6,4 miesiąca w porównaniu z docetakselem w monoterapii (mediana PFS odpowiednio 9,7 vs 3,2 miesiąca oraz o 5,1 miesiąca w porównaniu z docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem (mediana PFS odpowiednio 8,5 vs 3,5 miesiąca).

Ryc. 18 Analiza MAIC: wyniki modelowane przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z obserwowanymi - populacja wcześniej leczona, na tle opublikowanych badań klinicznych: tepotynib względem docetakselu w monoterapii (Batteson 2024 supplement).

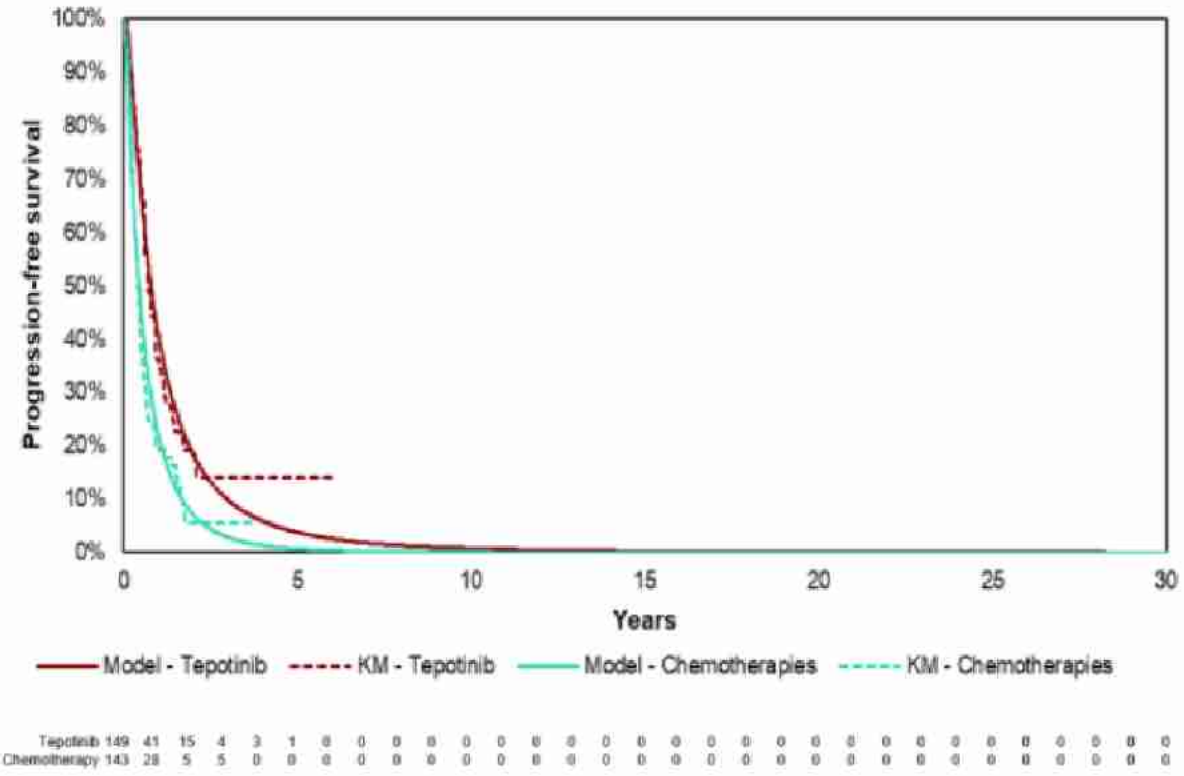


Ryc. 19 Analiza MAIC: wyniki modelowane przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z obserwowanymi - populacja wcześniej leczona, na tle opublikowanych badań klinicznych: tepotynib względem docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem (Batteson 2024 supplement).



W populacji wcześniej leczonej wykazano, że tepotynib zapewnia wydłużenie mediany PFS o 4,1 miesiąca w porównaniu z chemioterapią (mediana PFS odpowiednio 9,2 vs 5,1 miesiąca), na podstawie zestawienia z danymi pochodzącymi z warunków rzeczywistych.

Ryc. 20 Analiza MAIC: wyniki modelowane przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z obserwowanymi - populacja wcześniej leczona, na tle danych pochodzących z warunków rzeczywistych: tepotynib względem chemioterapii (Batteson 2024 supplement).



Wybrane krzywe dobrze dopasowały się wizualnie do danych, przy czym główne odchylenia pojawiały się w końcowej części obserwowanych danych, najprawdopodobniej z powodu cenzurowania.

Tab. 49 Przewidywane przez model przeżycie w porównaniu z obserwowanymi/ważonymi danymi z badania - przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania tepotynibu z schematami alternatywnymi (Batteson 2024 supplement).

	Przeżycie wolne od progresji (PFS)			
	Wartość obserwowana*	Wartość ważona	Wartość obserwowana*	Wartość ważona
	Tepotynib		Docetaksel	
Mediana, miesiące	11,0	9,7	3,1	3,2
Średnia w całym okresie życia (lata)	-	1,6	-	0,5
1 rok	41,2%	43,5%	7,8%	9,1%
2 lata	24,6%	23,2%	1,5%	2,8%
3 lata	23,5%	14,4%	-	1,4%

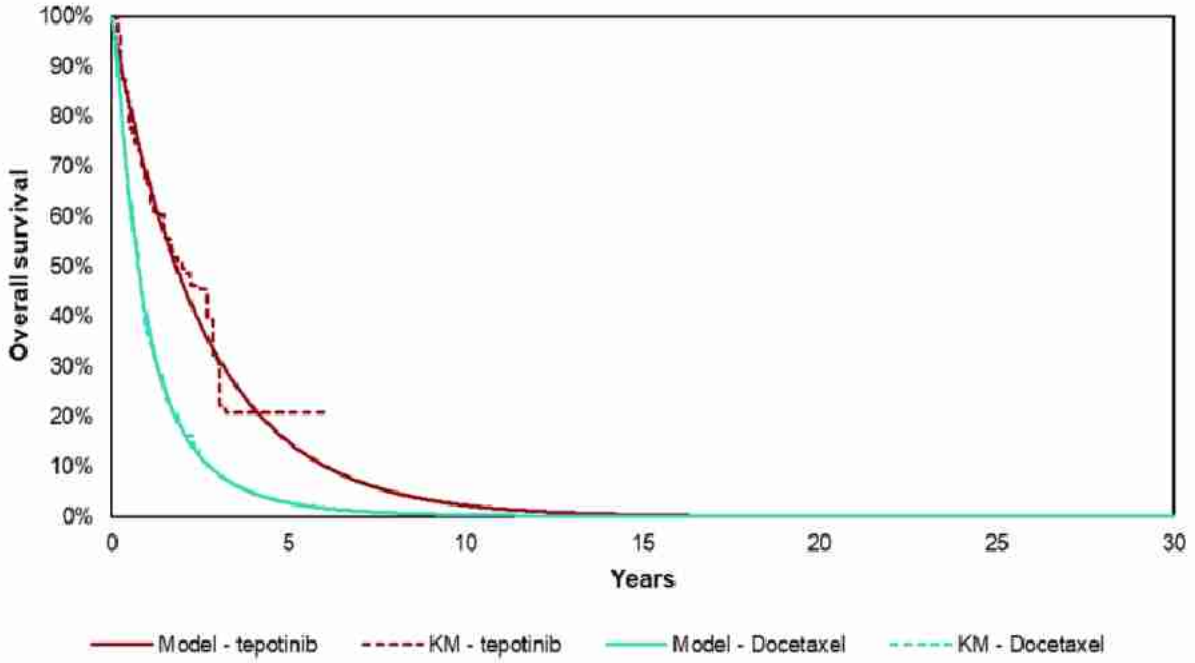
	Przeżycie wolne od progresji (PFS)			
	Wartość obserwowana*	Wartość ważona	Wartość obserwowana*	Wartość ważona
4 lata	23,5%	9,7%	-	0,8%
	Tepotynib		Docetaksel + nintedanib	
Mediana, miesiące	8,3	8,5	4,1	3,5
Średnia w całym okresie życia (lata)	-	1,3	-	0,5
1 rok	38,5%	38,3%	8,1%	7,8%
2 lata	18,8%	17,1%	-	2,0%
3 lata	17,9%	9,2%	-	0,9%
4 lata	17,9%	5,5%	-	0,5%
	Tepotynib		Chemioterapia	
Mediana, miesiące	8,3	9,2	4,8	5,1
Średnia w całym okresie życia (lata)	-	1,4	-	0,7
1 rok	36,2%	40,5%	20,3%	21,9%
2 lata	19,2%	18,3%	5,7%	7,1%
3 lata	14,1%	9,8%	5,7%	2,8%
4 lata	14,1%	5,9%	-	1,3%

* Dane obserwowane z badania VISION zostały ponownie zważone, aby dopasować je do populacji porównawczej. PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

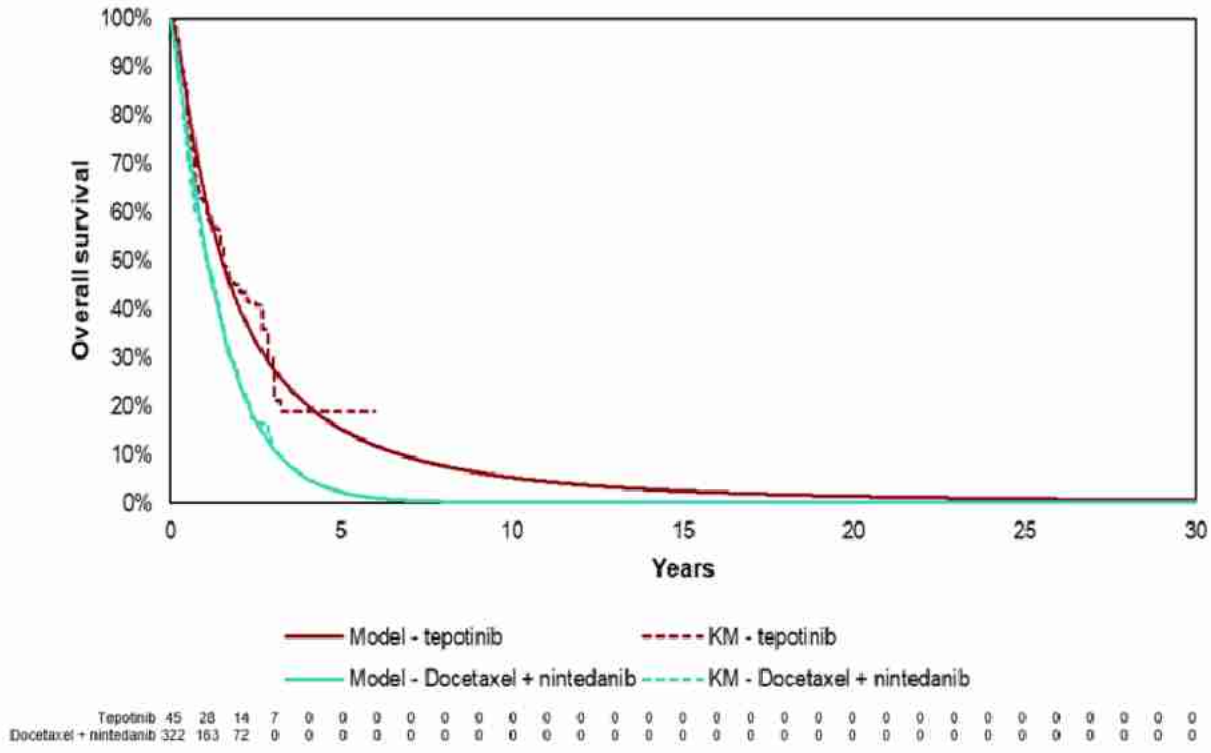
4.7.2 Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki OS w porównaniu z danymi z badań klinicznych w ogólnej populacji NDRP przy zastosowaniu podejścia MAIC wykazały, że stosowanie tepotynibu wiąże się z wyższym prawdopodobieństwem przeżycia (OS) niż pacjenci otrzymujący standardowe leczenie w populacjach wcześniej nieleczonych i wcześniej leczonych. W populacji wcześniej leczonej, mediana OS została oszacowana na 18,2 miesiąca dla tepotynibu w porównaniu z 13,1 miesiąca dla doketakselu w połączeniu z nintedanibem, co daje medianę przeżycia dłuższą o 5,1 miesiąca. W porównaniu z monoterapią doketakselem, tepotynib wykazuje medianę przeżycia dłuższą o 12,8 miesiąca (mediana OS: 21,8 vs 9,0 miesiąca).

Ryc. 21 Analiza MAIC: wyniki modelowane przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z obserwowanymi - populacja wcześniej leczona, na tle opublikowanych badań klinicznych: tepotynib względem docetakselu w monoterapii.

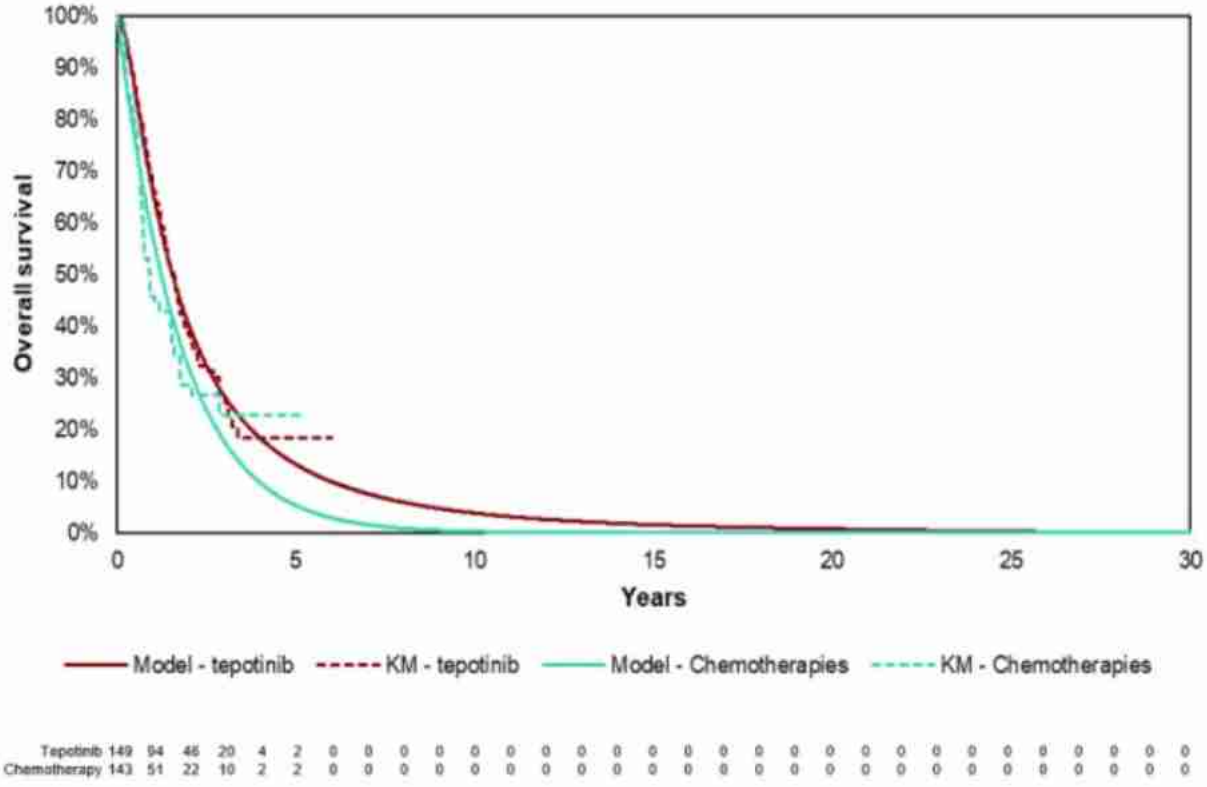


Ryc. 22 Analiza MAIC: wyniki modelowane przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z obserwowanymi - populacja wcześniej leczona, na tle opublikowanych badań klinicznych: tepotynib względem docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem.



W populacji wcześniej leczonej wykazano, że tepotynib zapewnia wydłużenie mediany OS |o 3,9 miesiąca w porównaniu z chemioterapią (mediana PFS odpowiednio 18,6 vs 14,7 miesiąca), na podstawie zestawienia z danymi pochodzącymi z warunków rzeczywistych.

Ryc. 23 Analiza MAIC: wyniki modelowane przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z obserwowanymi - populacja wcześniej leczona, na tle danych pochodzących z warunków rzeczywistych: tepotynib względem chemioterapii (Batteson 2024 supplement).



Krzywe dla grup porównawczych dobrze dopasowały się do danych; jednak niektóre modele nie były w stanie dobrze odwzorować części danych dla tepotynibu z powodu dużych „skoków" obserwowanych w estymacjach Kaplana-Meiera. Skoki te prawdopodobnie wynikają ze stosowanego ważenia, gdzie niewielka liczba zdarzeń może mieć większy wpływ. Mimo to, wybrane krzywe w scenariuszu bazowym wydają się wiarygodne, biorąc pod uwagę krzywą Kaplana-Meiera oraz oczekiwane przeżycie długoterminowe według opinii ekspertów klinicznych.

Tab. 50 Przewidywane przez model przeżycie w porównaniu z obserwowanymi/ważonymi danymi z badania - przeżycie całkowite (OS) dla porównania tepotynibu ze schematami alternatywnymi (Batteson 2024 supplement).

	Przeżycie całkowite (OS)			
	Wartość obserwowana*	Wartość ważona	Wartość obserwowana*	Wartość ważona
	Tepotynib		Docetaksel	
Mediana, miesiące	23,7	21,8	9,3	9,0

	Przeżycie całkowite (OS)			
	Wartość obserwowana*	Wartość ważona	Wartość obserwowana*	Wartość ważona
Średnia w całym okresie życia (lata)	-	2,6	-	1,2
1 rok	66,8%	68,4%	37,6%	39,7%
2 lata	49,6%	46,9%	17,7%	17,3%
3 lata	31,6%	32,1%	-	8,7%
4 lata	20,8%	22,0%	-	4,7%
	Tepotynib		Docetaksel + nintedanib	
Mediana, miesiące	18,8	18,2	12,9	13,1
Średnia w całym okresie życia (lata)	-	2,9	-	1,5
1 rok	62,4%	64,4%	52,6%	54,1%
2 lata	43,9%	40,9%	25,5%	25,5%
3 lata	29,7%	28,1%	-	11,6%
4 lata	19,0%	20,4%	-	5,2%
	Tepotynib		Chemioterapia	
Mediana, miesiące	19,3	18,6	11,0	14,7
Średnia w całym okresie życia (lata)	-	2,7	-	1,8
1 rok	67,8%	66,4%	45,7%	57,6%
2 lata	38,4%	40,6%	28,7%	32,2%
3 lata	26,5%	26,7%	22,8%	17,9%
4 lata	18,5%	18,5%	22,8%	9,8%

* Dane obserwowane z badania VISION zostały ponownie zważone, aby dopasować je do populacji porównawczej. OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

W populacji wcześniej leczonej, dla porównania z docetakselem, krzywe PFS i OS wydawały się zgodne ze źródłami zewnętrznymi. Chociaż spodziewano się, że docetaksel w populacji ogólnego NDRP osiągnie lepsze wyniki niż u pacjentów z mutacją *METex14*, pacjenci otrzymujący chemioterapię zazwyczaj mają gorsze wyniki niezależnie od obecności mutacji; w związku z tym wyniki te są uznawane za klinicznie wiarygodne.

4.7.3 QALY

W deterministycznej analizie bazowej, przeprowadzonej w horyzoncie życia, leczenie tepotynibem wiązało się z uzyskaniem większej liczby skorygowanych o jakość lat życia (QALY) w porównaniu ze wszystkimi analizowanymi komparatorami. Korzyści te były obserwowane zarówno w populacji wcześniej nieleczonej, jak i w populacji pacjentów wcześniej leczonych.

W populacji wcześniej leczonej, szacuje się, że tepotynib daje zysk QALY zarówno w stanie „bez progresji", jak i „z progresją", z całkowitym zyskiem QALY wynoszącym odpowiednio +0,85 i +0,75 w porównaniu z docetakselem w monoterapii oraz w skojarzeniu z nintedanibem, z czego odpowiednio +0,74 i +0,54 przypada na stan „bez progresji". W przypadku porównania z danymi uzyskanymi z badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistych, tepotynib wiązał się z całkowitym zyskiem QALY wynoszącym +0,48 w porównaniu z chemioterapią.

Tab. 51 Analiza MAIC: deterministyczne wyniki bazowe - porównania parami skorygowanych o jakość lat życia (QALY) w horyzoncie życia (Batteson 2024).

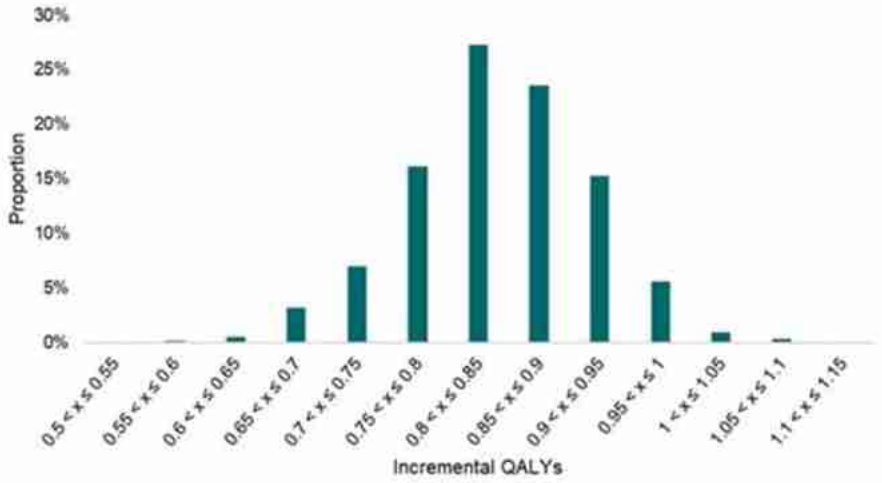
Stan zdrowia	Tepotynib, łącznie	Komparator, łącznie	Różnica inkrementalna
vs docetaksel w monoterapii			
Bez progresji	1,08	0,34	+0,74
Po progresji	0,58	0,45	+0,13
Zdarzenia niepożądane	-0,02279	-0,00783	-0,01496
Łącznie	1,63	0,78	+0,85 QALY
vs nintedanib w skojarzeniu z docetakselem			
Bez progresji	0,86	0,33	+0,54
Po progresji	0,84	0,61	+0,23
Zdarzenia niepożądane	-0,02279	-0,00724	-0,01555
Łącznie	1,68	0,93	+0,75 QALY
vs chemioterapia			
Bez progresji	0,90	0,50	+0,40
Po progresji	0,70	0,61	+0,10
Zdarzenia niepożądane	-0,02279	-0,00920	-0,01359
Łącznie	1,58	1,10	+0,48 QALY

We wszystkich analizowanych porównaniach głównym czynnikiem determinującym przewagę tepotynibu był dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby. Ujemny wkład zdarzeń niepożądanych do całkowitej liczby QALY był ograniczony i nie niwelował korzyści wynikających z poprawy skuteczności leczenia.

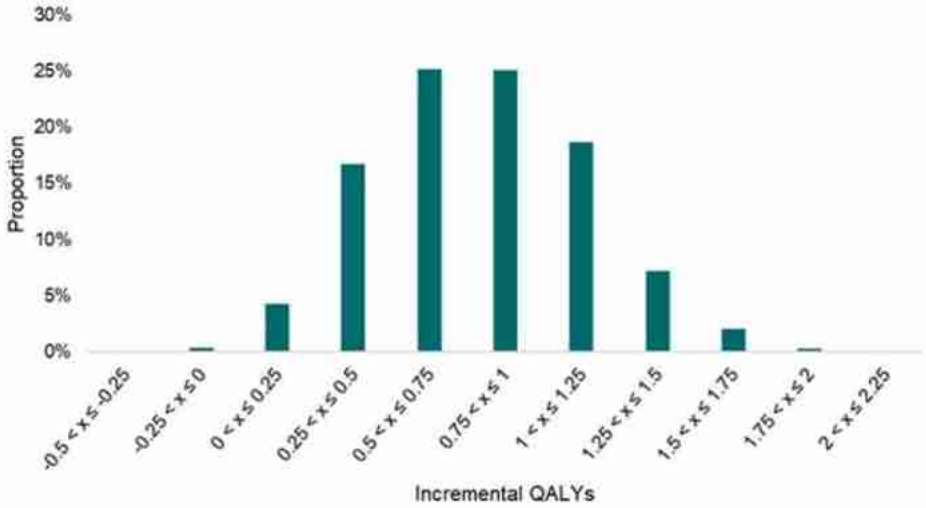
4.7.4 Analiza wrażliwości

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) wykonując 1000 iteracji dla każdego porównania. Wyniki PSA są zgodne z analizami w scenariuszu bazowym, co potwierdza wiarygodność wyników deterministycznych. Rozkład przyrostowych QALY pokazuje, że większość symulacji PSA przewiduje wyższy zysk QALY dla tepotynibu. Deterministyczne analizy scenariuszowe z wykorzystaniem alternatywnych krzywych wykazują, że dla wszystkich realistycznych wyborów krzywej większość zysków QALY dla tepotynibu w porównaniu z terapiami porównawczymi jest dodatnia.

Ryc. 24 Rozkład przyrostowych jakościowo skorygowanych lat życia (QALY) z probabilistycznej analizy wrażliwości - tepotynib w porównaniu z docetakselem w monoterapii (Batteson 2024).



Ryc. 25 Rozkład przyrostowych jakościowo skorygowanych lat życia (QALY) z probabilistycznej analizy wrażliwości - tepotynib w porównaniu z docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem (Batteson 2024).



4.8 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

Do 14.01.2026 roku przeprowadzono pogłębione wyszukiwanie danych dotyczących bezpieczeństwa tepotynibu. Przeszukano strony Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Żywności i Leków (FDA), bazę Vigibase oraz stronę Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

4.8.1 Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA)

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków, w Europejskim publicznym sprawozdaniu oceniającym (ang. *European public assessment report*, EPAR) wykazano, że najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Tepmetko® (które mogą dotyczyć więcej niż 1 na 5 osób) to obrzęk (nagromadzenie się płynu), nudności (złe uczucie), niski poziom albuminy we krwi, biegunka oraz wzrost poziomu kreatyniny we krwi (objaw problemów z nerkami). Najczęstsze poważne skutki uboczne Tepmetko®, które mogą dotyczyć więcej niż 1 na 100 osób, to obrzęk obwodowy (obrzęk zwłaszcza kostek i stóp), obrzęk uogólniony (gromadzenie się płynu w całym ciele) oraz śródmiąższowa choroba płuc (zaburzenie powodujące bliznowacenie płuc) (EPAR 2022).

- Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL)

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u ≥20% pacjentów z ekspozycją na tepotynib w zalecanej dawce w docelowym wskazaniu (N=313) są: obrzęk (81,5% pacjentów), głównie obrzęk obwodowy (72,5%), hipoalbuminemia (32,9%), nudności (31,0%), zwiększenie stężenia kreatyniny (29,1%) i biegunka (28,8%). Najczęstszymi, ciężkimi działaniami niepożądanymi występującymi u ≥1% pacjentów są: obrzęk obwodowy (3,2%), obrzęk uogólniony (1,9%) i śródmiąższowa choroba płuc (ang. *interstitial lung diseases*, ILD) (1,0%).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia, wynosi 24,9%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do trwałego przerwania leczenia u ≥1% pacjentów są: obrzęk obwodowy (5,4%), obrzęk (1,3%), obrzęk narządów płciowych (1,0%) i ILD (1,0%).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia, wynosi 52,7%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do tymczasowego przerwania leczenia u ≥2% pacjentów są: obrzęk obwodowy (19,8%), zwiększenie stężenia kreatyniny (5,8%), obrzęk uogólniony (4,8%), obrzęk (3,8%), zwiększenie aktywności ALT (2,9%), nudności (3,2%) i zwiększenie aktywności amylazy (1,6%). Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki, wynosi 36,1%.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki u ≥2% pacjentów są: obrzęk obwodowy (15,7%), zwiększenie stężenia kreatyniny (2,9%), obrzęk uogólniony (3,2%) i obrzęk (2,6%).

Wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane opisane w poniższej tabeli odzwierciedlają ekspozycję na tepotynib u 506 pacjentów z różnymi guzami litymi, włączonych do pięciu otwartych badań, w których pacjenci otrzymywali tepotynib w monoterapii w dawce 450 mg raz na dobę. Częstości występowania działań niepożądanych są oparte na częstościach występowania działań niepożądanych ze wszystkich przyczyn, zidentyfikowanych u 313 pacjentów z ekspozycją na tepotynib w zalecanej dawce w docelowym wskazaniu, natomiast częstości występowania zmian w wynikach badań laboratoryjnych są oparte na pogorszeniu wyniku od wartości wyjściowej o co najmniej 1 stopień i zmianę do ≥3 stopnia. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 7,5 miesiąca (zakres 0 do 72).

Przedstawione częstości występowania niekoniecznie muszą być spowodowane samym tepotynibem, ale może na nie wpływać choroba podstawowa lub inne jednocześnie stosowane produkty lecznicze.

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 i stopień 5 = zgon. Następujące definicje mają zastosowanie do terminologii dotyczącej częstości występowania stosowanej w dalszej części: bardzo często (u ≥1/10); często (u ≥1/100 do <1/10); niezbyt często (u ≥1/1000 do <1/100); rzadko (u ≥1/10000 do <1/1000); bardzo rzadko (u <1/10000); częstość nieznana (częstość nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 52 Działania niepożądane u pacjentów z NDRP z mutacjami pomijającymi *METex14*, zgłaszane w badaniu klinicznym VISION (ChPL Tepmetko).

Klasyfikacja układów i narządów	Tepmetko, N=313		
	Kategoria częstości występowania	jakikolwiek stopień nasilenia, %	O 3. stopniu nasilenia lub większym, %
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zmniejszenie stężenia albumin [a]	Bardzo często	78,6%	8,9%
Zaburzenia serca			
Wydłużenie odstępu QT	Często	2,6%	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Śródmiąższowa choroba płuc [b c]	Często	2,6%	0,3%
Zaburzenia żołądka i jelit			
Nudności	Bardzo często	31,0%	1,3%
Biegunka	Bardzo często	28,8%	0,6%
Zwiększenie aktywności amylazy [a]	Bardzo często	24,0%	5,1%
Zwiększenie aktywności lipazy [a]	Bardzo często	20,4%	5,1%
Wymioty	Bardzo często	14,4%	1,0%

Klasyfikacja układów i narządów	Tepmetko, N=313		
	Kategoria częstości występowania	jakikolwiek stopień nasilenia, %	O 3. stopniu nasilenia lub większym, %
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (ALP)	Bardzo często	50,8%	1,6%
Zwiększenie aktywności ALT [a]	Bardzo często	48,9%	4,8%
Zwiększenie aktywności AST [a]	Bardzo często	39,3%	3,5%
Badania nerek i dróg moczowych			
Zwiększenie stężenia kreatyniny [a]	Bardzo często	58,8%	1,0%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Obrzęk [d]	Bardzo często	81,5%	15,7%

[a] przedstawia częstość występowania wyników badań laboratoryjnych, a nie zgłoszonych zdarzeń niepożądanych; [b] ILD według oceny zintegrowanej; [c] obejmuje terminy: śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc, ostra niewydolność oddechowa; [d] obejmuje terminy: obrzęk obwodowy, obrzęk, obrzęk uogólniony, obrzęk narządów płciowych, obrzęk twarzy, obrzęk miejscowy, obrzęk okołooczodołowy, obrzęk obwodowy, obrzęk moszny; ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; ALP – fosfataza zasadowa.

- Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*)

W podsumowaniu Planu Zarządzania Ryzykiem z 2022 roku przedstawiono istotne ryzyka związane ze stosowaniem leku Tepmetko® a także środki mając na celu ich ograniczenie. Jako ważne zidentyfikowane ryzyko uznano występowanie śródmiąższowej choroby płuc, wydłużenie odstępu QT i silne obrzęki. Jako ważne ale potencjalne ryzyko uznano wysięk opłucnowy i ciężką hepatotoksyczność (RMP 2022).

4.8.2 Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA)

3 lutego 2021 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) przyspieszyła zatwierdzenie tepotynibu (nazwa handlowa Tepmetko®) dla dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem niedrobnokomórkowym płuca, którzy wykazują mutacje *METex14*. Skuteczność oraz profil bezpieczeństwa oceniano na podstawie wyników badania VISION. Wówczas wśród najczęstszych działań niepożądanych u ponad 20% pacjentów wymieniano obrzęk, zmęczenie, nudności, biegunkę, ból układu mięśniowo-szkieletowego oraz duszność. Zwrócono uwagę, że tepotynib może również powodować choroby śródmiąższowe płuc, hepatotoksyczność oraz może być toksyczny dla zarodka i płodu (FDA 2021).

15 lutego 2024 roku FDA udzieliła tradycyjnej zgody na wprowadzenie tepotynibu u dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego. Wówczas wśród najczęstszych działań niepożądanych (≥20%) wymieniano obrzęk, nudności,

zmęczenie, ból układu mięśniowo-szkieletowego, biegunkę, duszności, zmniejszony apetyt oraz wysypkę (FDA 2024).

Na etykiecie leku Tepmetko® z 2023 roku uwzględniono dodatkowe środki ostrożności:

- śródmiąższowa choroba płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD)/zapalenie płuc: u pacjentów z podejrzeniem ILD/zapalenia płuc należy natychmiast wstrzymać leczenie, u pacjentów ze zdiagnozowaną ILD/zapaleniem płuc o dowolnym nasileniu należy trwale przerwać stosowanie leku Tepmetko®,
- hepatotoksyczność: należy stale monitorować czynność wątroby i wstrzymać, zmniejszyć dawkowanie lub trwale przerwać leczenie Tepmetko® w zależności od nasilenia,
- toksyczność względem trzustki: należy monitorować aktywność lipazy i amylazy oraz wstrzymać, zmniejszyć dawkowanie lub trwale przerwać leczenie Tepmetko® w zależności od nasilenia,
- toksyczność dla zarodka i płodu: Tepmetko® może powodować uszkodzenie płodu. Należy poinformować kobiety o potencjalnym ryzyku dla płodu i o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji (FDA Label).

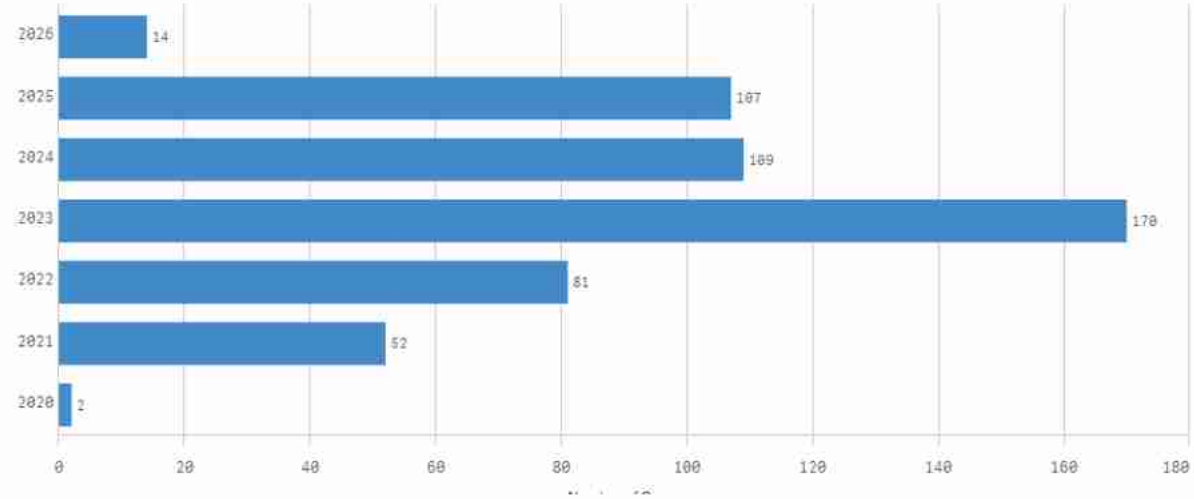
Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (zgłaszanymi u ≥20% pacjentów) przedstawionymi na ulotce leku Tepmetko® były:

- obrzęk, nudności, zmęczenie, ból mięśniowo-szkieletowy, biegunka, duszność, zmniejszony apetyt i wysypka.
- najczęstsze nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych o 3.–4. Stopniu nasilenia (zgłaszanymi u ≥2% pacjentów) to zmniejszona liczba limfocytów, zmniejszone stężenie albumin, zmniejszone stężenie sodu, podwyższona aktywność gamma-glutamylotransferazy, podwyższona aktywność amylazy, podwyższona aktywność lipazy, podwyższona aktywność ALT, podwyższona aktywność AST i zmniejszona aktywność hemoglobiny (FDA Label).

W latach 2020 – 2026, w systemie FAERS odnotowano 535 przypadków dotyczących zdarzeń niepożądanych występujących podczas przyjmowania produktu leczniczego Tepmetko®, w tym 399 ciężkich zdarzeń niepożądanych (włączając zgony) i 136 zgonów (FAERS data).

Najwięcej zdarzeń odnotowano od 2023 do 2025 roku włącznie – 170 (31,78%) zdarzeń w 2023 roku, 109 (20,37%) zdarzeń w 2024 roku i 107 (20,00%) zdarzeń w 2025 roku (FAERS data). Spośród zgłoszonych zdarzeń niepożądanych, zdecydowana większość dotyczyła zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (311 zdarzeń), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (122 zdarzenia) i zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (100 zdarzeń). Na poniższej rycinie przedstawiono liczbę odnotowanych zdarzeń niepożądanych w latach 2020-2026, zgłoszonych w systemie FAERS.

Ryc. 26 Liczba zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem produktem Tepmetko® zgłoszonych do bazy FAERS pomiędzy 2020 a 2026 rokiem, z podziałem na lata (FAERS data).



4.8.3 Baza Vigibase

Poniżej zaprezentowano dane pozyskane z bazy *VigiBase (*zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre)*, w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich.

Od 2019 roku do 01.02.2026 roku zgłoszono łącznie 1 131 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu substancji czynnej - tepotynibu. Najczęściej raportowano zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (36%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (8%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (8%) oraz nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (8%). W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu tepotynibu, w podziale na grupy zaburzeń i stanów.

Tab. 53 Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu tepotynibu, raportowanych przez WHO (stan na luty 2026, VigiBase).

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Tepotynib, n (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	15 (1%)
Zaburzenia serca	33 (2%)
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	1 (0%)
Zaburzenia ucha i błędnika	13 (1%)
Zaburzenia endokrynologiczne	4 (0%)
Zaburzenia wzroku/oka	19 (1%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	165 (8%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	694 (36%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	27 (1%)
Zaburzenia układu immunologicznego	1 (0%)
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	58 (3%)

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Tepotynib, n (%)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	95 (5%)
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	156 (8%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	81 (4%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	55 (3%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	31 (2%)
Zaburzenia układu nerwowego	66 (3%)
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	1 (0%)
Problemy z produktem leczniczym	1 (0%)
Zaburzenia psychiczne	20 (1%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	91 (5%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	8 (0%)
Zaburzenia układu oddechowego	164 (8%)
Zburzenia skóry i tkanki podskórnej	90 (5%)
Zaburzenia społeczne	3 (0%)
Procedury chirurgiczne i medyczne	22 (1%)
Zaburzenia naczyniowe	36 (2%)

4.8.4 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

W dniu 14.01.2026 roku na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie tepotynibu.

5 Ograniczenia

Do przeglądu systematycznego włączono 1 nierandomizowane, otwarte, kohortowe badanie kliniczne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym (stadium IIIB/IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego lub amplifikacją MET - VISION (NCT02864992).

Główne ograniczenia badania klinicznego VISION, wynikają głównie z konstrukcji badania i metodologii. Badanie II fazy, otwarte i jednoramienne, w efekcie czego nie przeprowadzono formalnych statystycznych porównań skuteczności z innymi terapiami, co ogranicza możliwość obiektywnej oceny przewagi leku nad standardowym leczeniem. Badanie nie było zaślepione więc zarówno pacjenci, jak i lekarze wiedzieli, jaki lek jest podawany, co mogło wpłynąć na subiektywne oceny efektów leczenia lub zgłaszanie działań niepożądanych, a także na decyzje dotyczące przerwania leczenia bądź modyfikowania dawkowania. Badanie dostarcza danych obejmujących różne punkty końcowe, tj. obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) - jako pierwszorzędowy punkt końcowy dot. skuteczności, czas trwania odpowiedzi (DOR), przeżycie wolne od progresji (PFS) czy przeżycie całkowite (OS). Jednak w fazie II badania takie wyniki mają ograniczoną moc statystyczną, ponieważ przedstawione są jedynie w sposób opisowy z uwagi na brak grupy kontrolnej. Dane bez uwzględnienia grupy kontrolnej nie dostarczają wystarczających informacji o efektywności tepotynibu w porównaniu z grupą kontrolną czy z innymi standardowymi terapiami w sposób bezpośredni i statystycznie wiarygodny.

Analiza kohorty potwierdzającej C była ograniczona przez fakt, że pozytywne wyniki z kohorty A zostały opublikowane w trakcie trwania rekrutacji, co mogło skłonić do włączenia do kohorty C pacjentów w lepszym stanie klinicznym.

Co istotne, w badaniu VISION dopuszczono włączenie pacjentów na podstawie prospektywnego testowania mutacji metodą biopsji płynnej - LBx i/lub metodą biopsji tkankowej - TBx, charakteryzującą się wyższą czułością i uznawaną za złoty standard. Zarówno pacjenci z wykryciem METex14 za pomocą biopsji tkankowej (T+), jak i biopsji płynnej (L+) osiągali klinicznie istotne korzyści z leczenia tepotynibem. Zastosowanie LBx, jako metody mniej inwazyjnej niż TBx, umożliwiło rekrutację dużej populacji pacjentów, u których nie były dostępne wyniki TBx. Jednakże, ponieważ LBx ma ograniczoną czułość w guzach o niskim uwalnianiu ctDNA oraz przy małym obciążeniu nowotworowym, mogło to prowadzić do selekcji pacjentów o gorszym rokowaniu, związanym z większym obciążeniem nowotworu i/lub większym uwalnianiem ctDNA.

Z uwagi na brak dowodów dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu z docetakselem w monoterapii i docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* oraz duże różnice w konstrukcji badań i charakterystyce populacji, odstąpiono od przeprowadzenia uproszczonego porównania pośredniego metodą Buchera (1997) i przedstawiono wyniki analizy MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) tj. porównania pośredniego po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (po dopasowaniu populacji). Wyniki analizy MAIC zostały dostarczone przez wnioskodawcę (Batteson 2024). Analiza obejmowała wyniki badań VISION - dotyczącego tepotynibu, REVEL - dotyczącego

docetakselu w monoterapii LUME-Lung 2 dotyczącym docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem.

Analiza MAIC jest metodą porównania pośredniego, która ma na celu zniesienie heterogeniczności klinicznej wynikającej z odmiennej charakterystyki populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Zniesienie heterogeniczności badań ma na celu wiarygodne porównanie interwencji. Niemniej jednak każdy rodzaj porównania pośredniego obarczony jest pewnym ograniczeniem. Analiza MAIC wymaga dostępu do danych indywidualnych pacjentów przynajmniej jednej interwencji, w przeciwieństwie do klasycznego porównania pośredniego wykorzystującego zagregowane dane z publikacji badań.

Autorom analizy MAIC nie udało się dopasować odsetka pacjentów z NDRP z mutacją *METex14* między populacjami z poszczególnych badań, co wpłynęło na porównywalność wyników. Ograniczenie to jest podkreślone przez różnice w niezważonych cechach populacji (takich jak średni wiek i status palenia), które zmniejszyły efektywną wielkość próby, dodatkowo zwiększając niepewność wokół tego porównania. W związku z tym przeprowadzono także analizę z wykorzystaniem danych z warunków rzeczywistych w populacji pacjentów z NDRP z mutacją *METex14*, leczonych standardowymi terapiami. Dane na poziomie pacjenta były dostępne z pięciu zestawów danych z badań przeprowadzonych w warunków rzeczywistych, dlatego zastosowano ważenie według skorygowanego wskaźnika skłonności (ang. *propensity score weighting*), aby wyrównać cechy pacjentów z tych zestawów danych do kohorty VISION, po zastosowaniu kryteriów włączenia i wyłączenia z badania VISION. W zestawach danych z badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistych uwzględniono różne terapie; jednak liczba pacjentów była zbyt mała, aby rozważać poszczególne schematy terapeutyczne osobno. Dlatego terapie sklasyfikowano do grup: immunoterapia lub chemioterapia.

Konsekwencją korzystania z częstości występowania zdarzeń niepożądanych z literatury dla grup porównawczych jest ograniczone raportowanie niektórych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z tepotynibem, dla którego można uwzględnić wszystkie zgłoszone zdarzenia niepożądane w ramach badania VISION. Podejście to może skutkować mniejszymi ujemnymi wartościami użyteczności (ang. *disutility*) dla grup porównawczych w zestawieniu z tepotynibem.

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu (Tepmetko®) w monoterapii w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego i progresją choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny.

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu oraz docetakselu w monoterapii oraz w skojarzeniu z nintedanibem w leczeniu zaawansowanego NDRP w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku (Rozporządzenie MZ 2023). Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy:

- 1 nierandomizowane, otwarte, kohortowe badanie kliniczne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym (stadium IIIB/IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego lub amplifikacją MET – VISION (NCT02864992),
- 1 randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy (REVEL; NCT01168973) dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa docetakselu w skojarzeniu z ramucyrumabem w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP (IV stadium), u których doszło do progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie.
- 1 randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy (LUME-Lung 1; NCT00805194) dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nawracającym NDRP (IIIB/IV stadium), u których doszło do progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie.

Odnaleziono badanie VISION pozwoliło na ocenę skuteczności i profilu bezpieczeństwa tepotynibu w populacji leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* i progresją choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny, jedynie w sposób opisowy i nie porównawczy z grupą kontrolną.

Ze względu na brak danych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo tepotynibu z docetakselem w monoterapii i docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem oraz wysoką heterogeniczność badań pod względem metodologicznym i klinicznym, przedstawiono wyniki analizy MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) pozwalającej na porównanie pośrednie wyników wymienionych wyżej badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji tj. po dopasowaniu populacji. Analiza MAIC obejmowała wyniki badań VISION - dotyczącego tepotynibu, REVEL - dotyczącego docetakselu w monoterapii oraz LUME-Lung 1 - dotyczącego docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem.

Pierwszorzędowe punkty końcowe badania VISION obejmowały: odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), wskaźnik kontroli choroby (DCR), przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS), jakość życia oraz profil bezpieczeństwa tepotynibu. W ramach badania REVEL oceniano przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), wskaźnik kontroli choroby (DCR), jakość życia, maksymalne i minimalne stężenia w surowicy, obecność przeciwciał oraz profil bezpieczeństwa. W ramach analizy MAIC, w ramach porównania tepotynibu z docetakselem w monoterapii, docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem oraz z chemioterapią (dane pochodzące z badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej), możliwe było porównanie jedynie przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS) i mediany oraz łącznego przyrostu lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Skuteczność leczenia oraz profil bezpieczeństwa tepotynibu (Tepmetko®) w monoterapii w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją METex14 i progresją choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny oceniano na podstawie nierandomizowanego, otwartego, kohortowego badania klinicznego VISION.

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki pochodzące z połączonej analizy kohorty A i C, stratyfikowane według metody biopsji (pozytywna biopsja płynna [L+]/pozytywna biopsja tkanki guza [T+]) i wyodrębniając subpopulację wcześniej leczoną (2L+), zgodnie z populacją wnioskowaną. Do kategoryzacji linii leczenia wzięto pod uwagę tylko wcześniejsze terapie lekami przeciwnowotworowymi podawane w przypadku choroby zaawansowanej (stadium IIIB/C) lub przerzutowej (stadium IV).

Wyniki badania VISION we wnioskowanej populacji opisano na podstawie głównej analizy z datą odcięcia danych 22 listopada 2022 roku oraz analizy uzupełniającej, przedstawiającej analizę długoterminową z datą odcięcia danych: 24 maja 2024 roku.

Podczas przedstawionej daty odcięcia danych (20 listopad 2022 roku), mediana czasu obserwacji wynosiła ponad 35,0 miesięcy dla pacjentów z kohorty A i dłuższej niż 18,0 miesięcy dla pacjentów z kohorty C. Łącznie dla kohorty A + C mediana czasu obserwacji wynosiła 32,6 miesiące. Analiza długoterminowa obejmowała okres leczenia w wysokości 7,5 miesiąca (19 pacjentów otrzymywało tepotynib przez ≥48 miesięcy a maksymalny okres leczenia wynosił 83 miesiące), natomiast okres obserwacji powyżej 3 lat.

6.2.1 Data odcięcia danych: 20 listopada 2022 r.

Skuteczność

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 32,6 miesięcy (zakres: 0,3; 71,9), przy dacie odcięcia danych 20 listopada 2022 roku, łącznie dla kohorty A i kohorty C:

- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wynosił 51,4% (95% CI: 45,8; 57,1). Analizując najlepszą ogólną odpowiedź na leczenie (ang. *best overall response*, BOR), wykazano, że ponad połowa pacjentów (51,1%) osiągnęła częściową odpowiedź na leczenie, a kolejne 24,9% pacjentów zgłosiło stabilizację choroby,
- wskaźnik kontroli choroby (DCR) wynosił 76,0% (95% CI: 70,9; 80,7),
- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (mDOR) wynosiła 18,0 miesięcy (95% CI: 12,4; 46,4),
- czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosił 11,2 miesiąca (95% CI: 9,5; 13,8),
- mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 19,6 miesiąca (95% CI: 16,2; 22,9), przy łącznej liczbie 200 zgonów. Wskaźnik 12-miesięcznego przeżycia wynosił 72,0% (95% CI: 59; 81), natomiast wskaźnik 24-miesięcznego przeżycia – 48,0% (95% CI: 35; 59).

W przypadku pacjentów wcześniej leczonych (2L+, n=149):

- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 45,0% (95% CI: 36,8; 53,3),w tym 45,7% (95% CI: 35,2–56,4) dla pacjentów leczonych jedynie w 2. linii, po jednej wcześniejszej terapii (n=92),
- wskaźnik kontroli choroby (DCR) wynosił 73,8% (95% CI: 66,0; 80,7), w tym 75,0% (95% CI: 64,9; 83,4) dla pacjentów leczonych jedynie w 2. linii,
- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (mDOR) wyniosła 12,6 miesiąca (95% CI: 9,5; 18,5), w tym również 12,6 miesiąca (95% CI: 8,3; 18,5) dla pacjentów leczonych jedynie w 2. linii,
- mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 11,0 miesięcy (95% CI: 8,2; 13,7), w tym 10,9 miesiąca (95% CI: 8,2; 13,8) dla pacjentów leczonych jedynie w 2. linii,
- mediana przeżycia całkowitego (mOS) wyniosła 19,3 miesiąca (95% CI: 15,6; 22,3), w tym 20,0 miesięcy (95% CI: 16,6; 24,5) dla pacjentów leczonych jedynie w 2. linii. Wskaźnik 12-miesięcznego przeżycia wynosił 68,0% (95% CI: 59; 75), natomiast wskaźnik 24-miesięcznego przeżycia – 38,0% (95% CI: 30; 46).

Poniższa tabela przedstawia podsumowanie skuteczności leczenia w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją METex14, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION, zgodnie z oceną IRC.

Tab. 54 Podsumowanie skuteczności tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023).

Punkt końcowy	T+ i/lub L+	T+	L+
Populacja ogólna			
Liczba pacjentów, n	313	208	178
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), n (%) [95% CI]	161 (51,4%) [45,8; 57,1]	113 (54,3%) [47,3; 61,2]	92 (51,7%) [44,1; 59,2]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR), n (%) [95% CI]	238 (76,0%) [70,9; 80,7]	168 (80,8%) [74,7; 85,9]	128 (71,9%) [64,7; 78,4]
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [95% CI] (miesiące)	18,0 [12,4; 46,4]	18,0 [10,8; 46,4]	15,2 [9,7; 33,6]
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana [95% CI] (miesiące)	11,2 [9,5; 13,8]	13,7 [11,0; 17,1]	8,9 [7,8; 11,0]
Przeżycie całkowite (OS), mediana [95% CI] (miesiące)	19,6 [16,2; 22,9]	22,9 [18,8; 28,5]	17,6 [12,6; 21,3]
Populacja wcześniej leczona (2L+)			
Liczba pacjentów, n	149	97	83
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), n (%) [95% CI]	67 (45,0%) [36,8; 53,3]	48 (49,5%) [39,2; 59,8]	36 (43,4%) [32,5; 54,7]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR), n (%) [95% CI]	110 (73,8%) [66,0; 80,7]	76 (78,4%) [68,8; 86,1]	56 (67,5%) [56,3; 77,4]
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [95% CI] (miesiące)	12,6 [9,5; 18,5]	12,4 [8,3; 18,0]	12,4 [8,4; 33,6]
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana [95% CI] (miesiące)	11,0 [8,2; 13,7]	11,5 [8,2; 14,7]	8,2 [5,7; 11,0]
Przeżycie całkowite (OS), mediana [95% CI] (miesiące)	19,3 [15,6; 22,3]	20,4 [17,0; 25,5]	16,2 [12,0; 21,0]

* Czas trwania odpowiedzi na leczenie został obliczony tylko dla pacjentów z potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią. L+ - wykrycie *METex14* w próbce biopsji płynnej; T+ - wykrycie *METex14* w próbce biopsji tkankowej; ORR - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*); DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); DOR - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); PFS - czas przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*); OS - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*).

Spośród 57 pacjentów z udokumentowanymi przerzutami do mózgu na początku badania, ogólnoustrojowy odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, uwzględniającymi zmiany zarówno wewnątrzczaszkowe, jak i pozaczaszkowe, wyniósł 56,1% (95% CI: 42,4; 69,3) w populacji ogólnej oraz 48,3% (95% CI: 29,4; 67,5) w populacji pacjentów wcześniej leczonych; wskaźnik kontroli choroby (DCR) wynosił 77,2% (95% CI: 64,2; 87,3), podczas gdy dla pacjentów bez przerzutów do mózgu – 76,2% (95% CI: 70,5; 81,3); mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (mDOR) wyniosła 9,0 miesiąca (95% CI: 5,6; NO), podczas gdy dla pacjentów bez przerzutów do mózgu – 19,4 miesiąca (95% CI: 13,4; NO); mediana

przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 8,5 miesiąca (95% CI: 6,8; 19,4), podczas gdy dla pacjentów bez przerzutów do mózgu - 12,1 miesiąca (95% CI: 9,7; 14,8); mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 17,5 miesiąca (95% CI: 10,3; 22,3), podczas gdy dla pacjentów bez przerzutów do mózgu - 19,6 miesiąca (95% CI: 16,1; 23,0).

Podczas analizy pierwotnej przeprowadzonej na kohorcie A po medianie czasu obserwacji wynoszącej co najmniej 9 miesięcy (data odcięcia danych: 01 stycznia 2020 roku), średnie zmiany względem wartości wyjściowych w zakresie kaszlu, ocenianego jako część skali objawów EORTC QLQ-LC13, przekroczyły wcześniej zdefiniowaną minimalnie istotną klinicznie różnicę (10 punktów), co wskazywało na zmniejszenie nasilenia objawów; natomiast objawy duszności i bólu w klatce piersiowej pozostawały stabilne. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 32,6 miesięcy (zakres: 0,3; 71,9) łącznie dla kohorty A i kohorty C (ostatnia data odcięcia danych: 20 listopad 2022 roku), wartości EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L, pozostawały stabilne w czasie, a wyniki były spójne pomiędzy zbiorami analiz L+ i T+. W połączonym zbiorze analiz kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 dla kohorty A + C, wykazano, że tendencja poprawy w zakresie intensywności i nasilenia kaszlu utrzymywała się do końca czasu obserwacji dostępnych danych, przy czym minimalna klinicznie istotna różnica wynosząca 10 punktów została osiągnięta w cyklach 5, 21, 45, 49 i 53. W przypadku duszności nasilenie objawów pozostawało generalnie stabilne w czasie. W przypadku bólu w klatce piersiowej nasilenie objawów również pozostawało ogólnie stabilne, z tendencją do ich zmniejszania w ujęciu liczbowym, a skorygowane średnie zmiany względem wartości wyjściowych osiągnęły minimalną klinicznie istotną różnicę 10 punktów w cyklach 41, 49 i 53. W trakcie leczenia tepotynibem ogólna HRQoL pozostawała stabilna u pacjentów z przerzutami do mózgu, wątroby, nadnerczy lub kości. Wyniki dotyczące objawów w tych grupach wykazywały tendencję do poprawy kaszlu przy jednoczesnej stabilności duszności i bólu w klatce piersiowej.

Bezpieczeństwo

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 32,6 miesięcy (zakres: 0,3; 71,9), przy dacie odcięcia danych 20 listopada 2022 roku, łącznie dla kohorty A i kohorty C:

- większość pacjentów (99,0%) doświadczyła ≥1 jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego występującego w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE), z czego 64,9% pacjentów miało TEAE o ≥3 stopniu nasilenia,
- redukcje dawkowania z powodu TEAE zgłoszono u 36,1% pacjentów, z czego 33,5% miało co najmniej jedno TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki tepotynibu. Obrzęk obwodowy był najczęstszym TEAE prowadzącym do redukcji dawki (15,7%),
- przerwy w podawaniu leczenia (tymczasowe przerwanie leczenia) z powodu TEAE zgłoszono u 52,7% pacjentów, z czego 43,1% miało co najmniej jedno TEAE związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia,
- zaprzestanie leczenia z powodu TEAE zgłoszono u 24,9% pacjentów, z czego 14,7% miało co najmniej jedno TEAE związane z leczeniem prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia tepotynibem,
- najczęstszymi TEAE były: obrzęk obwodowy (72,5%), hipoalbuminemia (32,9%), nudności (30,7%), biegunka (28,8%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (29,1%), duszność (22,0%) i zmniejszony apetyt (21,4%),

- większość pacjentów (91,7%) doświadczyła zdarzeń niepożądanych, które uznano za związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse event*, TRAE), przy czym u 34,8% pacjentów miały 3. lub wyższy stopień nasilenia, u 33,5% pacjentów konieczna była redukcja dawki, a 14,7% pacjentów przerwało leczenie z powodu TRAE,
- najczęstszym TRAE był obrzęk obwodowy (n=210; 67,1%). Inne TRAE występujące u ponad 20% pacjentów obejmowały: hipoalbuminemię (n=74; 23,6%), nudności (n=73; 23,3%), biegunkę (n=70; 22,4%) oraz wzrost stężenia kreatyniny we krwi (n=69; 22,0%) i dotyczyły głównie 1-2. stopnia nasilenia,
- ciężkie TEAE wystąpiły u 50,8%. Najczęstszymi poważnymi TEAE (zgłoszonymi u >3% pacjentów) były wysięk opłucnowy (6,1%), zapalenie płuc (5,4%) i postęp choroby (4,2%),
- odnotowano łącznie 200 zgonów (63,9% całej populacji). Większość zgonów była spowodowana postępem choroby (157; 50,2%),
- wśród zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESI) zaobserwowano występowanie zwiększonej aktywności amylazy i lipazy w surowicy (odpowiednio u 11,2% i 9,3% pacjentów), choroby śródmiąższowej płuc (1,3%) i zapalenia płuc (1,9%).

W poniższej tabeli przedstawiono profil bezpieczeństwa tepotynibu w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *MET2x14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 55 Podsumowanie profilu bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* z kohorty A + C, w zależności od sposobu biopsji (Mazieres 2023, dane Wnioskodawcy).

Punkt końcowy	L+, n=178	T+, n=208	T+ i/lub L+, n=313
Jakiekolwiek TEAE, n (%)			
Jakiekolwiek TEAE	177/178 (99,4%)	206/208 (99,0%)	310/313 (99,0%)
TEAE związane z leczeniem	159/178 (89,3%)	195/208 (93,8%)	287/313 (91,7%)
Ciężkie TEAE	97/178 (54,5%)	93/208 (44,7%)	159/313 (50,8%)
Ciężkie TEAE związane z leczeniem	24/178 (13,5%)	35/208 (16,8%)	49/313 (15,7%)
Jakikolwiek zgon, n (%)	126/178 (70,8%)	120/208 (57,7%)	200/313 (63,9%)
Jakiekolwiek TEAE związane z leczeniem, według stopnia ciężkości, n (%)			
TEAE prowadzące do zgonu	28/178 (15,7%)	19/208 (9,1%)	41/313 (13,1%)
TEAE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	1/178 (0,6%)	2/208 (1,0%)	3/313 (1,0%)
TEAE prowadzące do czasowego przerwania leczenia	85/178 (47,8%)	116/208 (55,8%)	165/313 (52,7%)
TEAE związane z leczeniem, prowadzące do czasowego przerwania leczenia	67/178 (37,6%)	98/208 (47,1%)	135/313 (43,1%)

Punkt końcowy	L+, n=178	T+, n=208	T+ i/lub L+, n=313
TEAE prowadzące do całkowitego przerwania leczenia	41/178 (23,70%)	51/208 (24,5%)	78/313 (24,9%)
TEAE związane z leczeniem, prowadzące do całkowitego przerwania leczenia	21/178 (11,8%)	34/208 (16,3%)	46/313 (14,7%)
TEAE prowadzące do zmniejszenia dawkowania	58/178 (32,6%)	83/208 (39,9%)	113/313 (36,1%)
TEAE związane z leczeniem, prowadzące do zmniejszenia dawkowania	54/178 (30,3%)	77/208 (37,0%)	105/313 (33,5%)

TEAE - zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*); L+ - wykrycie METex14 w próbce biopsji płynnej; T+ - wykrycie METex14 w próbce biopsji tkankowej.

6.2.2 Data odcięcia danych: 24 maja 2024 r. - analiza długoterminowa

Skuteczność

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 3 lata, przy dacie odcięcia danych 24 maja 2024 roku, łącznie dla kohorty A i kohorty C:

- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wynosił 51,8% (95% CI: 46,1; 57,4). W przypadku pacjentów otrzymujących tepotynib w drugiej i kolejnych liniach leczenia (2L+), wcześniej leczonych (n=149), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 45,0% (95% CI: 36,8; 53,3),
- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wynosiła 18,0 miesiąca (95% CI: 12,6; 31,8). W przypadku pacjentów otrzymujących tepotynib w drugiej i kolejnych liniach leczenia (2L+), wcześniej leczonych (n=149), mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wynosiła 12,6 miesiąca (95% CI: 9,5; 18,5),
- mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 11,2 miesiąca (95% CI: 9,5; 13,8). W przypadku pacjentów leczonych w 2L+, mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 11,0 miesiąca (95% CI: 8,2; 13,7),
- mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 19,7 miesiąca (95% CI: 16,2; 22,3). W przypadku pacjentów leczonych w 2L+, mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 19,3 miesiąca (95% CI: 15,6; 21,0).

Poniższa tabela przedstawia podsumowanie skuteczności leczenia w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją METex14, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION, zgodnie z oceną IRC.

Tab. 56 Podsumowanie skuteczności tepotynibu w analizie długoterminowej u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023).

Punkt końcowy	Populacja ogólna, n=313	Populacja wcześniej leczona (2L+), n=149
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), % [95% CI]	51,8% [46,1; 57,4]	45,0% [36,8; 53,3]
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [95% CI] (miesiące)	18,0 [12,6; 31,8]	12,6 [9,5; 18,5]
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana [95% CI] (miesiące)	11,2 [9,5; 13,8]	11,0 [8,2; 13,7]
Przeżycie całkowite (OS), mediana [95% CI] (miesiące)	19,7 [16,2; 22,3]	19,3 [15,6; 21,0]

ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*); czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); PFS – czas przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*); OS – czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*).

Spośród 57 pacjentów z udokumentowanymi przerzutami do mózgu na początku badania, ORR wynosił 56,1%, w porównaniu ORR na poziomie 50,8% u pacjentów bez przerzutów do mózgu (n=256). W podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu ocenianymi jako zmiany docelowe według kryteriów RANO-BM (n=15), wewnątrzczaszkowy ORR wynosił 66,7%, a wskaźnik kontroli choroby (DCR) - 86,7%. Mediana DOR wynosiła 9,0 miesięcy, w porównaniu z 19,4 miesiąca u pacjentów bez przerzutów do mózgu.

Wśród pacjentów analizowanych pod kątem jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL), średnia zmiana (± SD) względem wartości wyjściowej w EORTC QLQ-C30 oceniana z wykorzystaniem skali ogólnego stanu zdrowia wyniosła -7,1 (26,66), natomiast w EQ-5D-5L oceniana z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej wyniosła -10 (23,7). Podobnie, wyniki objawów EORTC QLQ-LC13 dla kaszlu, duszności i bólu w klatce piersiowej wyniosły odpowiednio -6,1 (28,16) (n=175), 7,1 (21,05) (n=175) i -2,3 (28,13) (n=174) (wartości ujemne wskazywały na poprawę).

Bezpieczeństwo

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 3 lata, łącznie dla kohorty A i kohorty C (ostatnia data odcięcia danych: 24 maja 2024 roku),

- większość pacjentów (99,0%) doświadczyła ≥1 zdarzenia niepożądanego o dowolnym stopniu nasilenia, z czego 68,4% pacjentów miało zdarzenia niepożądane o ≥3 stopniu nasilenia,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) o dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 91,7% pacjentów, w tym u 36,1% wystąpiły TRAE o ≥3. stopniu nasilenia.
- poważne TRAE występowały u 16,0% pacjentów, podczas gdy 15,7% pacjentów przerwało leczenie z powodu TRAE,

- TRAE doprowadziły do redukcji dawki u 104 pacjentów (33,2%), przerwania otrzymywania danego leczenia u 137 pacjentów (43,8%), trwałego zakończenia leczenia u 49 pacjentów (15,7%) oraz zgonu u 3 pacjentów (1,0%),
- najczęściej zgłaszanym TRAE był obrzęk obwodowy (u 66,7% pacjentów o dowolnym stopniu nasilenia, w tym u 11,8% o ≥3. stopniu nasilenia).

W poniższej tabeli przedstawiono profil bezpieczeństwa tepotynibu podczas analizy długoterminowej w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *MET2x14*, dla kohorty A + C, pochodzących z badania VISION.

Tab. 57 Podsumowanie profilu bezpieczeństwa tepotynibu podczas analizy długoterminowej u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* z kohorty A + C (Mazieres 2025, Gasking 2025).

Punkt końcowy	Populacja całkowita, n=313	
	AE o dowolnej przyczynie, n (%)	AE związane z leczeniem (TRAE), n (%)
Jakiekolwiek AE	310/313 (99,0%)	287/313 (91,7%)
Ciężkie AE	171/313 (54,6%)	50/313 (16,0%)
AE o ≥3. stopniu nasilenia	214/313 (68,4%)	113/313 (36,1%)
AE o ≥4. stopniu nasilenia	59/313 (18,8%)	12/313 (3,8%)
AE prowadzące do zgonu	43/313 (13,7%)	3/313 (1,0%)
AE prowadzące do zmniejszenia dawki	114/313 (36,4%)	104/313 (33,2%)
AE prowadzące do czasowego zakłócenia leczenia	172/313 (55,0%)	137/313 (43,8%)
AE prowadzące do całkowitego przerwania leczenia	84/313 (26,8%)	49/313 (15,7%)

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*).

Warto zaznaczyć, że wyniki leczenia przy zastosowaniu obecnie dostępnych terapii u pacjentów z NDRP z mutacjami *METex14* są zazwyczaj niezadowalające. Pacjenci ci są na ogół starsi, z medianą wieku 74 lata, niż pacjenci z częstszymi i podatnymi na leczenie zaburzeniami molekularnymi. U chorych bez mutacji kierunkowych, immunoterapia w pierwszej linii leczenia, z chemioterapią lub bez niej, stała się nowym standardem postępowania. Jednak stosunkowo niewielka liczba danych pochodzących od pacjentów w podeszłym wieku w tych badaniach uzasadnia ostrożne stosowanie tych standardów w tej populacji i wysoce niezaspokojoną potrzebę na nowe, skuteczne i ukierunkowane na mutację *METex14* schematy postępowania.

W badaniu VISION stwierdzono, że tepotynib wykazywał trwałą aktywność przeciwnowotworową u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją METex14, wykrytą metodą sekwencjonowania następnej generacji (ang. *next-generation sequencing*, NGS) w próbkach uzyskanych zarówno z biopsji tkankowej, jak i biopsji płynnej. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wynosił 51,4% w populacji ogólnej po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 32,6 miesięcy oraz 51,8% podczas analizy długoterminowej po

ponad 3-letniej medianie czasu obserwacji. Analiza wykazała, że znaczny odsetek pacjentów z połączonej kohorty A + C osiągnął wczesną odpowiedź na leczenie w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, a mediana czasu trwania odpowiedzi sięgała 18,0 miesiąca w grupie ogólnej.

Wyniki uzyskane w niezależnej kohorcie C badania VISION potwierdziły korzystne efekty leczenia tepotynibem, po raz pierwszy opisane w kohorcie A. Wraz z aktualizacją wyników pochodzących z większej populacji pacjentów, odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wzrósł. Tepotynib wykazał klinicznie istotną skuteczność zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i uprzednio leczonych, zwłaszcza w kontekście wyników uzyskiwanych przy zastosowaniu terapii nienakierowanych molekularnie. Spójność wyników w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) pomiędzy pacjentami wcześniej nieleczonymi a uprzednio leczonymi utrzymała się także po uwzględnieniu większej populacji chorych i dłuższego okresu obserwacji. Dane te, wraz z wynikami innych badań, wspierają stosowanie inhibitorów MET na różnych liniach leczenia u pacjentów z NDRP z obecną mutacją *METex14*.

Wyniki te wypadają korzystnie w porównaniu z rezultatami innych badań nad skutecznością inhibitorów MET prowadzonych u pacjentów z NDRP z mutacją METex14. W badaniu PROFILE 1001 z udziałem kryzotynibu, obejmującym 65 pacjentów, odsetek odpowiedzi oceniany przez badaczy wyniósł 32% (95% CI: 21; 45), a mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) 7,3 miesiąca (95% CI: 5,4; 9,1) (Drilon 2020). W badaniu GEOMETRY MONO-1, fazy II, z zastosowaniem kapmatynibu, odsetek obiektywnych odpowiedzi oceniany w niezależnym przeglądzie wyniósł 41% (95% CI: 29; 53), a mediana PFS - 5,4 miesiąca (95% CI: 4,2; 7,0) wśród 69 pacjentów wcześniej leczonych (Heist 2019).

W badaniu VISION jakość życia pacjentów była utrzymana podczas leczenia tepotinibem; objawy duszności pozostawały stabilne, natomiast nasilenie kaszlu uległo zmniejszeniu. Obserwowany profil bezpieczeństwa i częstość występowania zdarzeń niepożądanych była zbliżona do opisywanego we wcześniejszych badaniach dot. tepotynibu, przy niskiej częstości przerywania leczenia (Falchook 2020). Obrzęki obwodowe, najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane, były również obserwowane w przypadku innych leków ukierunkowanych na szlak MET lub HGF i mogą być leczone poprzez unoszenie kończyn, stosowanie pończoch uciskowych, ograniczenie spożycia soli oraz ewentualnie zastosowanie leków moczopędnych (Rothenstein 2014). Zaleca się proaktywne monitorowanie obrzęków obwodowych; w razie potrzeby można nimi skutecznie zarządzać poprzez czasowe przerwanie leczenia tepotynibem lub redukcję dawki.

6.3 Wyniki analizy MAIC

Nie zidentyfikowano badań, w których w sposób bezpośredni porównano tepotynib z docetakselem w monoterapii lub w skojarzeniu z nintedanibem. W celu oszacowania względnego efektu terapii tepotynibem w porównaniu z wybranymi komparatorami do analizy zakwalifikowano łącznie trzy badania obejmujące dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z progresją po wcześniejszej linii leczenia, tj. jedno nierandomizowane badanie kliniczne fazy II dla tepotynibu i po jednym randomizowanym badaniu klinicznym dla docetakselu w monoterapii (REVEL) i docetkasleu w skojarzeniu z nintedanibem (LUME-Lung 1). Ze względu na odnotowane istotne różnice między badaniami, zdecydowano

się zaprezentować wyniki analizy MAIC, zamiast prostego porównania pośredniego np. metodą Buchera, aby zredukować (przynajmniej częściowo) potencjalną stronniczość czy błędy wynikające z różnych konstrukcji badań i charakterystyki populacji. Wyniki analizy MAIC zostały dostarczone przez wnioskodawcę (Batteson 2024).

Wyniki PFS w porównaniu z danymi z badań klinicznych w ogólnej populacji NDRP przy zastosowaniu podejścia MAIC wykazały, że pacjenci otrzymujący tepotynib mieli przewidywaną dłuższą medianę przeżycia wolnego od progresji (PFS) niż pacjenci otrzymujący standardowe leczenie w populacjach wcześniej nieleczonych i wcześniej leczonych. W populacji wcześniej leczonej wykazano, że tepotynib zapewnia wydłużenie mediany PFS o 6,4 miesiąca w porównaniu z docetakselem w monoterapii (mediana PFS odpowiednio 9,7 vs 3,2 miesiąca) oraz o 5,1 miesiąca w porównaniu z docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem (mediana PFS odpowiednio 8,5 vs 3,5 miesiąca).

Wyniki OS w ogólnej populacji NDRP wykazały, że stosowanie tepotynibu wiąże się z wyższym prawdopodobieństwem przeżycia (OS) niż pacjenci otrzymujący standardowe leczenie w populacjach wcześniej nieleczonych i wcześniej leczonych. W populacji wcześniej leczonej, mediana OS została oszacowana na 18,2 miesiąca dla tepotynibu w porównaniu z 13,1 miesiąca dla docetakselu w połączeniu z nintedanibem, co daje medianę przeżycia dłuższą o 5,1 miesiąca. W porównaniu z monoterapią docetakselem, tepotynib wykazuje medianę przeżycia dłuższą o 12,8 miesiąca (mediana OS: 21,8 vs 9,0 miesiąca).

W deterministycznej analizie bazowej, przeprowadzonej w horyzoncie życia, leczenie tepotynibem wiązało się z uzyskaniem większej liczby skorygowanych o jakość lat życia (QALY) w porównaniu ze wszystkimi analizowanymi komparatorami. W populacji wcześniej leczonej, szacuje się, że tepotynib daje zysk QALY zarówno w stanie „bez progresji", jak i „z progresją", z całkowitym zyskiem QALY wynoszącym odpowiednio +0,85 i +0,75 w porównaniu z docetakselem w monoterapii oraz w skojarzeniu z nintedanibem, z czego odpowiednio +0,74 i +0,54 przypada na stan „bez progresji". W przypadku porównania z danymi uzyskanymi z badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistych, tepotynib wiązał się z całkowitym zyskiem QALY wynoszącym +0,48 w porównaniu z chemioterapią.

6.4 Wyniki innych analiz

W ramach systematycznego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, retrospektywne, obserwacyjne badanie przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (ang. *real-world evidence*, RWE) – Reale i wsp. (2024). W badaniu poddano ocenie wyniki skuteczności i tolerancji pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecną mutacją *METex14* uczestniczących w rejestrze ATLAS, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów leczonych kapmatynibem lub tepotynibem.

Celem głównym badania była ocena profilu bezpieczeństwa terapii kapmatynibem lub tepotynibem u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją *METex14*, w celu uzyskania wiarygodnego obrazu tolerancji leczenia w warunkach rzeczywistych. Głównym punktem końcowym była częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs), ocenianych zgodnie ze skalą CTCAE wersja 5.0. Cele wtórne obejmowały ocenę skuteczności terapii celowanej oraz analizę potencjalnych zależności między cechami klinicznymi, patologicznymi i molekularnymi a efektywnością leczenia. Punkty końcowe wtórne obejmowały wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR), wskaźnik kontroli choroby (DCR), czas przeżycia

wolny od progresji (PFS) oraz całkowity czas przeżycia (OS) podczas terapii kapmatynibem lub tepotynibem, a także analizę ewentualnych różnic w skuteczności terapii w wybranych podgrupach pacjentów, określonych na podstawie statusu palenia, stanu sprawności wg ECOG, wieku, typu i stopnia zaawansowania nowotworu, lokalizacji przerzutów, linii leczenia, wcześniejszych terapii anty-PD-1/PD-L1, wskaźnika ekspresji PD-L1 (TPS) oraz najlepszego wyniku odpowiedzi na terapię celowaną.

Charakterystyka pacjentów

Od lipca 2020 do lipca 2023 roku łącznie 146 pacjentów z zaawansowanym rakiem NDRP z mutacją *METex14* zostało uznanych za kwalifikujących się do badania i włączonych do analizy. Spośród 146 pacjentów z mutacją *METex14*, 98 (67%) otrzymało terapie celowane: 56 (38%) pacjentów leczono kapmatynibem, 34 (23%) tepotynibem, a 8 (5%) otrzymało inne leki celowane w ramach badań klinicznych i zostało wyłączonych z dalszych analiz. Mediana wieku pacjentów włączonych do kohorty leczonej tepotynibem wynosiła 74 lata (zakres 46-92 lata). Większość pacjentów stanowili mężczyźni (53%), byli obecnymi lub byłymi palaczami (56%) i mieli status sprawności według ECOG na poziomie 1 (68%). Odsetek pacjentów z przerzutami do mózgu wynosił 29%. Najczęstszym podtypem histologicznym był gruczolakorak (91%) a następnie rak płaskonabłonkowy (6%).

Spośród 34 pacjentów leczonych tepotynibem, 23 (68%) otrzymywało wcześniejsze leczenie, w tym 53% pacjentów stosowało inhibitory PD-1/PD-L1. Piętnastu pacjentów (44%) w kohorcie tepotynibu otrzymało lek w drugiej linii, podczas gdy 11 (32%) pacjentów leczonych tepotynibem zostało uznanych za niekwalifikujących się do standardowej terapii pierwszej linii i otrzymało lek jako terapię początkową. Mediana czasu obserwacji obliczona metodą odwrotnej Kaplana–Meiera wynosiła 10,2 miesiąca (zakres 6,6–13,4 miesiąca) dla całej populacji oraz 17,7 miesiąca (zakres 12,3–19,4 miesiąca) dla kohorty tepotynibu.

Wyniki

- Odpowiedź na leczenie

Spośród 34 pacjentów leczonych tepotynibem niezależnie od linii leczenia, 16 osób (47%) uzyskało częściową odpowiedź na leczenie (PR), 8 osób (24%) miało stabilną chorobę (SD), a 9 osób (26%) doświadczyło progresji choroby (PD) jako najlepszej odpowiedzi na leczenie. Całkowity wskaźnik odpowiedzi obiektywnej (ORR) wyniósł 47%, a wskaźnik kontroli choroby (DCR) 71% w całej analizowanej populacji. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 6,9 miesiąca (95% CI: 4,1; 11,2), a mediana całkowitego przeżycia (OS) 7,6 miesiąca (95% CI: 5,5; 13,1).

W kohorcie pacjentów wcześniej leczonych, odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wynosił 43,0% a wskaźnik kontroli choroby - 70,0%. Wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie nie odnotowano ani jednego przypadku odpowiedzi całkowitej, 10 (43,0%) pacjentów wykazało odpowiedź częściową, 6 (26,0%) pacjentów - stabilizację choroby i 6 (26,0%) pacjentów - progresję choroby.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem pochodzące z badania Reale i wsp. (2024).

Tab. 58 Odpowiedź na leczenie tepotynibem u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* (Reale 2024).

Punkt końcowy	Pacjenci leczeni tepotynibem		
	Populacja ogólna, n=34	Populacja leczona w ≥2 linii, n=23	Populacja leczona w 1 linii, n=11
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), n (%)	16/34 (47,0%)	10/23 (43,0%)	6/11 (55,0%)
Wskaźnik kontroli choroby, n (%)	24/34 (71,0%)	16/23 (70,0%)	8/11 (73,0%)
Najlepsza odpowiedź na leczenie			
Odpowiedź całkowita	0/34 (0,0%)	0/23 (0,0%)	0/11 (0,0%)
Odpowiedź częściowa	16/34 (47,0%)	10/23 (43,0%)	6/11 (55,0%)
Stabilizacja choroby	8/34 (24,0%)	6/23 (26,0%)	2/11 (18,0%)
Progresja choroby	9/34 (26,0%)	6/23(26,0%)	3/11 (27,0%)
Nieokreślone	1/34 (1,0%)	1/23 (4,0%)	0/11 (0,0%)

ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective repsonse rate*); DCR – wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*).

Wyniki skuteczności w tym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej były niższe niż te raportowane w badaniach klinicznych nad inhibitorami MET. Mediana czasu wolnego od progresji (PFS) wynosiła 6,6 miesiąca w porównaniu do 11,2 miesiąca w badaniu VISION a mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 10,7 miesiąca w porównaniu do 19,6 miesiąca. Wynika to prawdopodobnie z włączenia relatywnie małej liczby pacjentów do badania RWE, jednocześnie włączając bardziej zróżnicowaną populację.

- Bezpieczeństwo

W kohorcie ogólnej, jakiekolwiek zdarzenia niepożądane związane z terapią inhibitorami MET (TRAE) zgłoszono u 92% pacjentów, przy czym tylko u 12% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane o 3. lub wyższym stopniu nasilenia. TRAE doprowadziły do zmniejszenia dawki u 6% pacjentów oraz do trwałego przerwania leczenia u 8% pacjentów.

W ogólnej kohorcie pacjentów leczonych tepotynibem odsetek pacjentów, którzy doświadczyli TRAE dowolnego stopnia wyniósł 94%, natomiast 3–4 stopnia– 18%, przy czym najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o 3. stopniu nasilenia był obrzęk obwodowy (15%) oraz hipoalbuminemia (3%). TRAE doprowadziły do zmniejszenia dawki u 9% pacjentów oraz do trwałego przerwania leczenia u 12% przypadków. Warto zauważyć, że 5/6 pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych 3. stopnia nie otrzymało żadnej wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem pochodzące z badania Reale i wsp. (2024).

Tab. 59 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (Reale 2024).

Punkt końcowy	Pacjenci wcześniej leczeni w populacji ogólnej, n=64	Pacjenci wcześniej leczeni z kohorty leczonej tepotynibem, n=23
Jakiekolwiek TRAE*, n (%)		
O 3. stopniu nasilenia	4/64 (6,0%)	1/32 (1,0%)
O 5. stopniu nasilenia	1/64 (2,0%)	0/32 (0,0%)
Prowadzące do zmniejszenia dawkowania	4/64 (6,0%)	2/32 (9,0%)
Prowadzące do trwałego przerwania leczenia	3/64 (5,0%)	1/32 (4,0%)

TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*).

7 Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że tepotynib w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 (*METex14*) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego i progresją choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny wiązał się z osiągnięciem odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) na poziomie 51,8% u wszystkich pacjentów z kohorty A i kohorty C. W przypadku pacjentów wcześniej leczonych, odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 45,0%. Analizując najlepszą ogólną odpowiedź na leczenie przy dacie odcięcia danych 20 listopada 2022 roku, wykazano, że ponad połowa pacjentów osiągnęła częściową odpowiedź na leczenie, a jedna czwarta pacjentów zgłosiła stabilizację choroby. Jak wskazują wyniki badania VISION, leczenie tepotynibem w drugiej i kolejnych liniach leczenia wiązało się z osiągnięciem wskaźnika kontroli choroby (DCR) na poziomie 73,8%, z medianą czasu trwania odpowiedzi na leczenie (mDOR) 12,6 miesiąca, medianą przeżycia wolnego od progresji (PFS) równą 11,0 miesięcy i medianą przeżycia całkowitego (mOS) na poziomie 19,3 miesiąca. Analiza długoterminowa potwierdziła wyniki analiz pierwotnych.

Pomimo ograniczeń bazy dowodowej, przeprowadzona analiza MAIC wykazała, że tepotynib wykazał dłuższy okres przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) a także poprawia jakość życia poprzez opóźnienie progresji w porównaniu z docetakselem w monoterapii, docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem a także w porównaniu ze standardową chemioterapią, którą oceniono na podstawie danych pochodzących z rejestru badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej. Wyniki modelu wykazały, że niezależnie od źródła danych i metodologii, tepotynib jest skutecznym leczeniem w zaawansowanym NDRP z obecną mutacją *METex14* u dorosłych.

Biorąc pod uwagę wysoką zapadalność i śmiertelność z powodu raka płuca, niejednorodność nowotworu, bardzo słabe rokowanie, obecność mutacji METex14 sprzyjającej wzrostowi guza, inwazji i przerzutom oraz brak leczenia celowanego, konieczne jest wprowadzenie nowych możliwości leczenia w celu poprawy wyników i wydłużenie przeżycia pacjentów, u których występuje największa niezaspokojona potrzeba medyczna. Preparat Tepmetko® (tepotynib) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)", rozszerzając możliwości terapeutyczne w populacji pacjentów z NDRP po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego oraz z mutacją *METex14*, dla której w chwili obecnej nie jest refundowana żadna substancja czynna.

8 Aneks

8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla tepotynibu

Tab. 60 Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Medline (PubMed) na dzień 14.01.2026

1.	carcinoma, non small cell lung [MeSH Terms]	81 431
2.	carcinoma, non small cell lung [Text Word]	81 642
3.	carcinoma, non-small-cell lung [tw]	81 642
4.	lung carcinoma, non small cell [tw]	10
5.	lung carcinoma, non-small-cell [tw]	10
6.	non-small cell lung cancer [tw]	93 702
7.	non-small cell lung carcinoma [tw]	9 461
8.	non-small-cell lung cancer [tw]	93 702
9.	non-small-cell lung carcinoma [tw]	9 461
10.	non small cell lung cancer [tw]	93 702
11.	non small cell lung carcinomas [tw]	1 159
12.	nonsmall cell lung cancer [tw]	3 431
13.	nonsmall cell lung carcinoma [tw]	498
14.	NSCLC [tw]	75 077
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	120 356
16.	tepotinib [Supplementary Concept]	79
17.	tepotinib [tw]	225
18.	tepmetko [tw]	6
19.	EMD-1214063 [tw]	7
20.	EMD 1214063 [tw]	7
21.	EMD1214063 [tw]	15
22.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	240
23.	#15 AND #22	153

Tab. 61 Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Embase na dzień 14.01.2026.

1.	'carcinoma, non small cell lung'/exp	237 316
2.	'carcinoma, non small cell lung':ab,ti,kw	1 976
3.	'carcinoma, non-small-cell lung':ab,ti,kw	1 984
4.	'lung carcinoma, non small cell':ab,ti,kw	17
5.	'lung carcinoma, non-small-cell':ab,ti,kw	17
6.	'non-small cell lung cancer':ab,ti,kw	155 594
7.	'non-small cell lung carcinoma':ab,ti,kw	9 712
8.	'non-small-cell lung cancer':ab,ti,kw	155 567
9.	'non-small-cell lung carcinoma':ab,ti,kw	9 699
10.	'non small cell lung cancer':ab,ti,kw	155 538
11.	'non small cell lung carcinomas':ab,ti,kw	1 622

12.	'nonsmall cell lung cancer':ab,ti,kw	7 082
13.	'nonsmall cell lung carcinoma':ab,ti,kw	709
14.	'NSCLC':ab,ti,kw	141 431
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	287 282
16.	'tepotinib'/exp	1 035
17.	'tepotinib':ab,ti,kw	565
18.	'Tepmetko':ab,ti,kw	4
19.	'EMD-1214063 ':ab,ti,kw	24
20.	'EMD 1214063 ':ab,ti,kw	24
21.	'EMD1214063 ':ab,ti,kw	28
22.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	1 097
23.	#15 AND #22	756

Tab. 62 Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Cochrane na dzień 14.01.2026.

1.	MeSH descriptor: [carcinoma, non small cell lung] explode all trees	6 939
2.	(carcinoma, non small cell lung):ti,ab,kw	8 520
3.	(carcinoma, non-small-cell lung):ti,ab,kw	8 339
4.	(lung carcinoma, non small cell):ti,ab,kw	8 520
5.	(lung carcinoma, non-small-cell):ti,ab,kw	8 339
6.	(non-small cell lung cancer):ti,ab,kw	17 614
7.	(non-small cell lung carcinoma):ti,ab,kw	8 342
8.	(non-small-cell lung cancer):ti,ab,kw	17 606
9.	(non-small-cell lung carcinoma):ti,ab,kw	8 339
10.	(non small cell lung cancer):ti,ab,kw	17 974
11.	(non small cell lung carcinomas):ti,ab,kw	113
12.	(nonsmall cell lung cancer):ti,ab,kw	12 102
13.	(nonsmall cell lung carcinoma):ti,ab,kw	5 094
14.	(NSCLC):ti,ab,kw	13 440
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	19 498
16.	(tepotinib):ti,ab,kw	60
17.	(Tepmetko):ti,ab,kw	1
18.	(EMD-1214063):ti,ab,kw	0
19.	(EMD 1214063):ti,ab,kw	0
20.	(EMD1214063):ti,ab,kw	0
21.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	60
22.	#15 AND #21	42

8.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla docetakselu

Tab. 63 Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa docetakselu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Medline (PubMed) na dzień 14.01.2026.

1.	carcinoma, non small cell lung [MeSH Terms]	81 703
2.	carcinoma, non small cell lung [Text Word]	81 918
3.	carcinoma, non-small-cell lung [tw]	81 918
4.	lung carcinoma, non small cell [tw]	10
5.	lung carcinoma, non-small-cell [tw]	10
6.	non-small cell lung cancer [tw]	94 245
7.	non-small cell lung carcinoma [tw]	9 484
8.	non-small-cell lung cancer [tw]	94 245
9.	non-small-cell lung carcinoma [tw]	9 484
10.	non small cell lung cancer [tw]	94 245
11.	non small cell lung carcinomas [tw]	1 160
12.	nonsmall cell lung cancer [tw]	3 443
13.	nonsmall cell lung carcinoma [tw]	498
14.	NSCLC [tw]	75 546
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	120 963
16.	docetaxel [Supplementary Concept]	13 334
17.	docetaxel [tw]	22 406
18.	Taxotere [tw]	1 264
19.	RP-56976 [tw]	18
20.	RP 56976 [tw]	18
21.	RP56976 [tw]	14
22.	NSC 628503 [tw]	9
23.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	22 589
24.	#15 AND #23	3 019
25.	second-line treatment [tw]	9 150
26.	second-line therapy [tw]	6 960
27.	second line [tw]	35 125
28.	second-line [tw]	35 125
29.	second or subsequent line [tw]	1 647 451
30.	second or later line [tw]	1 647 623
31.	2L+ [tw]	3 772
32.	2L [tw]	3 772
33.	pretreated [tw]	83 939
34.	previously treated [tw]	21 463
35.	previously platinum-treated [tw]	9
36.	treated with first-line [tw]	109 780
37.	treated with first line [tw]	109 780
38.	following first-line [tw]	39 375
39.	following first line [tw]	39 375
40.	after disease progression [tw]	76 084

41.	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	1 902 890
42.	#15 AND #24 AND #41	1 510
43.	#42 AND (clinicalstudy[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter])	515

Tab. 64 Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa docetakselu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Embase na dzień 14.01.2026.

1.	'carcinoma, non small cell lung'/exp	268 815
2.	'carcinoma, non small cell lung':ab,ti,kw	1 986
3.	'carcinoma, non-small-cell lung':ab,ti,kw	1 994
4.	'lung carcinoma, non small cell':ab,ti,kw	17
5.	'lung carcinoma, non-small-cell':ab,ti,kw	17
6.	'non-small cell lung cancer':ab,ti,kw	156 497
7.	'non-small cell lung carcinoma':ab,ti,kw	9 739
8.	'non-small-cell lung cancer':ab,ti,kw	156 470
9.	'non-small-cell lung carcinoma':ab,ti,kw	9 726
10.	'non small cell lung cancer':ab,ti,kw	156 441
11.	'non small cell lung carcinomas':ab,ti,kw	1 625
12.	'nonsmall cell lung cancer':ab,ti,kw	7 102
13.	'nonsmall cell lung carcinoma':ab,ti,kw	709
14.	'NSCLC':ab,ti,kw	142 260
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	288 837
16.	'docetaxel'/exp	86 765
17.	'docetaxel':ab,ti,kw	40 770
18.	'Taxotere':ab,ti,kw	2 216
19.	'RP-56976':ab,ti,kw	21
20.	'RP 56976':ab,ti,kw	21
21.	'RP56976':ab,ti,kw	16
22.	'NSC 628503':ab,ti,kw	22
23.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	89 462
24.	#15 AND #23	16 929
25.	'second-line treatment':ab,ti,kw	18 380
26.	'second-line therapy':ab,ti,kw	14 437
27.	'second line':ab,ti,kw	68 903
28.	'second-line':ab,ti,kw	68 921
29.	'second or subsequent line':ab,ti,kw	137
30.	'second or later line':ab,ti,kw	435
31.	'2L+':ab,ti,kw	10 057
32.	'2L':ab,ti,kw	10 057
33.	'pretreated':ab,ti,kw	119 084
34.	'previously treated':ab,ti,kw	45 769
35.	'previously platinum-treated':ab,ti,kw	15
36.	'treated with first-line':ab,ti,kw	4 484
37.	'treated with first line':ab,ti,kw	4 482

38.	'following first-line':ab,ti,kw	1 577
39.	'following first line':ab,ti,kw	1 577
40.	'after disease progression':ab,ti,kw	1 743
41.	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	241 187
42.	#15 AND #24 AND #41	3 434
43.	#42 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	822

Tab. 65 Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa docetakselu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Cochrane na dzień 14.01.2026.

1.	MeSH descriptor: [carcinoma, non small cell lung] explode all trees	6 961
2.	(carcinoma, non small cell lung):ti,ab,kw	8 545
3.	(carcinoma, non-small-cell lung):ti,ab,kw	8 364
4.	(lung carcinoma, non small cell):ti,ab,kw	8 545
5.	(lung carcinoma, non-small-cell):ti,ab,kw	8 364
6.	(non-small cell lung cancer):ti,ab,kw	17 673
7.	(non-small cell lung carcinoma):ti,ab,kw	8 367
8.	(non-small-cell lung cancer):ti,ab,kw	17 665
9.	(non-small-cell lung carcinoma):ti,ab,kw	8 364
10.	(non small cell lung cancer):ti,ab,kw	18 033
11.	(non small cell lung carcinomas):ti,ab,kw	113
12.	(nonsmall cell lung cancer):ti,ab,kw	12 152
13.	(nonsmall cell lung carcinoma):ti,ab,kw	5 111
14.	(NSCLC):ti,ab,kw	13 493
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	19 564
16.	(docetaxel):ti,ab,kw	9 230
17.	(Taxotere):ti,ab,kw	516
18.	(RP-56976):ti,ab,kw	6
19.	(RP 56976):ti,ab,kw	6
20.	(RP56976):ti,ab,kw	0
21.	(NSC 628503):ab,ti,kw	1
22.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	9 349
23.	#15 AND #22	2 220
24.	(second-line treatment):ab,ti,kw	6 593
25.	(second-line therapy):ab,ti,kw	6 343
26.	(second line):ab,ti,kw	13 127
27.	(second-line):ab,ti,kw	7 549
28.	(second or subsequent line):ab,ti,kw	138 893
29.	(second or later line):ab,ti,kw	138 072
30.	(2L):ab,ti,kw	1 138
31.	(pretreated):ab,ti,kw	5 454
32.	(previously treated):ab,ti,kw	21 668
33.	(previously platinum-treated):ab,ti,kw	9
34.	(treated with first-line):ab,ti,kw	7 742
35.	(treated with first line):ab,ti,kw	9 826

36.	(following first-line):ab,ti,kw	4 403
37.	(following first line):ab,ti,kw	7 092
38.	(after disease progression):ab,ti,kw	31 595
39.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	195 618
40.	#15 AND #22 AND #39	1 271
41.	#40 TRIALS	1 269

8.3 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla nintedanibu

Tab. 66 Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Medline (PubMed) na dzień 14.01.2026.

1.	carcinoma, non small cell lung [MeSH Terms]	81 707
2.	carcinoma, non small cell lung [Text Word]	81 922
3.	carcinoma, non-small-cell lung [tw]	81 922
4.	lung carcinoma, non small cell [tw]	10
5.	lung carcinoma, non-small-cell [tw]	10
6.	non-small cell lung cancer [tw]	94 256
7.	non-small cell lung carcinoma [tw]	9 484
8.	non-small-cell lung cancer [tw]	94 256
9.	non-small-cell lung carcinoma [tw]	9 484
10.	non small cell lung cancer [tw]	94 256
11.	non small cell lung carcinomas [tw]	1 160
12.	nonsmall cell lung cancer [tw]	3 444
13.	nonsmall cell lung carcinoma [tw]	498
14.	NSCLC [tw]	75 555
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	120 975
16.	nintedanib [Supplementary Concept]	1 100
17.	nintedanib [tw]	2 289
18.	Vargatef [tw]	12
19.	BIBF-1120 [tw]	81
20.	BIBF 1120 [tw]	81
21.	BIBF1120 [tw]	42
22.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	2 320
23.	#15 AND #22	204
24.	second-line treatment [tw]	9 150
25.	second-line therapy [tw]	6 960
26.	second line [tw]	35 125
27.	second-line [tw]	35 125
28.	second or subsequent line [tw]	1 647 565
29.	second or later line [tw]	1 647 737
30.	2L+ [tw]	3 772
31.	2L [tw]	3 772

32.	pretreated [tw]	83 942
33.	previously treated [tw]	21 464
34.	previously platinum-treated [tw]	9
35.	treated with first-line [tw]	109 790
36.	treated with first line [tw]	109 790
37.	following first-line [tw]	39 375
38.	following first line [tw]	39 375
39.	after disease progression [tw]	76 084
40.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	1 903 017
41.	#15 AND #22 AND #40	106
42.	#41 AND (clinicaltrial[Filter] OR controlledclinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter])	18

Tab. 67 Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Embase na dzień 14.01.2025.

1.	'carcinoma, non small cell lung'/exp	268 815
2.	'carcinoma, non small cell lung':ab,ti,kw	1 986
3.	'carcinoma, non-small-cell lung':ab,ti,kw	1 994
4.	'lung carcinoma, non small cell':ab,ti,kw	17
5.	'lung carcinoma, non-small-cell':ab,ti,kw	17
6.	'non-small cell lung cancer':ab,ti,kw	156 497
7.	'non-small cell lung carcinoma':ab,ti,kw	9 739
8.	'non-small-cell lung cancer':ab,ti,kw	156 470
9.	'non-small-cell lung carcinoma':ab,ti,kw	9 726
10.	'non small cell lung cancer':ab,ti,kw	156 441
11.	'non small cell lung carcinomas':ab,ti,kw	1 625
12.	'nonsmall cell lung cancer':ab,ti,kw	7 102
13.	'nonsmall cell lung carcinoma':ab,ti,kw	709
14.	'NSCLC':ab,ti,kw	142 260
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	288 837
16.	'nintedanib'/exp	7 885
17.	'nintedanib':ab,ti,kw	4 647
18.	'Vargatef':ab,ti,kw	48
19.	'BIBF-1120':ab,ti,kw	231
20.	'BIBF 1120 ':ab,ti,kw	231
21.	'BIBF1120 ':ab,ti,kw	122
22.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	8 263
23.	#15 AND #22	1 114
24.	'second-line treatment':ab,ti,kw	18 380
25.	'second-line therapy':ab,ti,kw	14 437
26.	'second line':ab,ti,kw	68 903
27.	'second-line':ab,ti,kw	68 921
28.	'second or subsequent line':ab,ti,kw	137
29.	'second or later line':ab,ti,kw	435

30.	'2L+':ab,ti,kw	10 057
31.	'2L':ab,ti,kw	10 057
32.	'pretreated':ab,ti,kw	119 084
33.	'previously treated':ab,ti,kw	45 769
34.	'previously platinum-treated':ab,ti,kw	15
35.	'treated with first-line':ab,ti,kw	4 484
36.	'treated with first line':ab,ti,kw	4 482
37.	'following first-line':ab,ti,kw	1 577
38.	'following first line':ab,ti,kw	1 577
39.	'after disease progression':ab,ti,kw	1 743
40.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	241 187
41.	#15 AND #22 AND #40	261
42.	#41 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	19

Tab. 68 Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Cochrane na dzień 14.01.2025.

1.	MeSH descriptor: [carcinoma, non small cell lung] explode all trees	6 961
2.	(carcinoma, non small cell lung):ti,ab,kw	8 545
3.	(carcinoma, non-small-cell lung):ti,ab,kw	8 364
4.	(lung carcinoma, non small cell):ti,ab,kw	8 545
5.	(lung carcinoma, non-small-cell):ti,ab,kw	8 364
6.	(non-small cell lung cancer):ti,ab,kw	17 673
7.	(non-small cell lung carcinoma):ti,ab,kw	8 367
8.	(non-small-cell lung cancer):ti,ab,kw	17 665
9.	(non-small-cell lung carcinoma):ti,ab,kw	8 364
10.	(non small cell lung cancer):ti,ab,kw	18 033
11.	(non small cell lung carcinomas):ti,ab,kw	113
12.	(nonsmall cell lung cancer):ti,ab,kw	12 152
13.	(nonsmall cell lung carcinoma):ti,ab,kw	5 111
14.	(NSCLC):ti,ab,kw	13 493
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	19 564
16.	(nintedanib):ti,ab,kw	863
17.	(Vargatef):ti,ab,kw	16
18.	(BIBF-1120):ti,ab,kw	101
19.	(BIBF 1120):ti,ab,kw	101
20.	(BIBF1120):ti,ab,kw	20
21.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	925
22.	#15 AND #21	81
23.	(second-line treatment):ab,ti,kw	6 593
24.	(second-line therapy):ab,ti,kw	6 343
25.	(second line):ab,ti,kw	13 127
26.	(second-line):ab,ti,kw	7 549
27.	(second or subsequent line):ab,ti,kw	138 893
28.	(second or later line):ab,ti,kw	138 072

29.	(2L):ab,ti,kw	1 138
30.	(pretreated):ab,ti,kw	5 454
31.	(previously treated):ab,ti,kw	21 668
32.	(previously platinum-treated):ab,ti,kw	9
33.	(treated with first-line):ab,ti,kw	7 742
34.	(treated with first line):ab,ti,kw	9 826
35.	(following first-line):ab,ti,kw	4 403
36.	(following first line):ab,ti,kw	7 092
37.	(after disease progression):ab,ti,kw	31 595
38.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	195 618
39.	#15 AND #21 AND #38	53
40.	#40 TRIALS	53

8.4 Kryteria Cook'a

Tab. 69 Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook'a (Cook 1997).

Kryteria Cook'a				
Sprecyzowane pytanie badawcze:				
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:				
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:				
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:				
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:				
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	/5	/5	/5	/5

8.5 Skala AMSTAR II

Tab. 70. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR II (AMSTAR).

Ocena jakości opracowań wtórnych
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" pytania i kryteria powinny zawierać: • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiekolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak" powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak" oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyleń od protokołu.
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" przegląd powinien zawierać jedno z następujących: • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Ocena jakości opracowań wtórnych

Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni:

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę",
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania.

5. Czy selekcja badań została powtórzona?
Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?
Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań lub
- dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?
Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.
Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?
Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

Badania kliniczne z randomizacją.
Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.
Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Nierandomizowane badania.

Ocena jakości opracowań wtórnych
Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • czynników zakłócających oraz • błędu selekcji. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak".
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? **Badania kliniczne z randomizacją.** Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. **Nierandomizowane badania.** Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, • osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.
12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiejkolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak": • nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub • jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie") i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

Ocena jakości opracowań wtórnych
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy: • nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub • autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.
Interpretacja wyniku: Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować, które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu. Krytyczne domeny AMSTAR 2: • Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2), • Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4), • Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7), • Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9), • Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11), • Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13), • Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15). Ocena ogólna przeglądu: • **Wysoka** - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. • **Umiarkowana** - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. • **Niska** - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. • **Krytycznie niska** - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i niezapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. * Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

8.6 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg *Cochrane Collaboration*. Wykorzystano wersję 2 narzędzia *Cochrane* do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

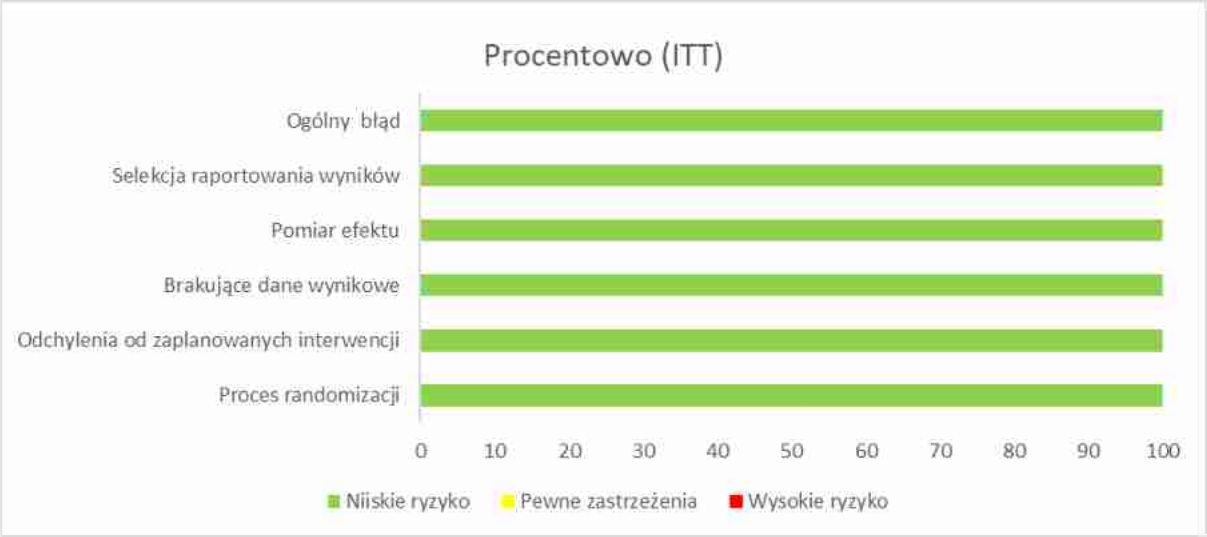
Badanie VISION (NCT02864992), włączone do zasadniczej części Analizy, było badaniem nierandomizowanym, kohortowym, niekontrolowanym i jednoramiennym, stąd przeprowadzenie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane nie było możliwe. Ocenę przeprowadzono dla dwóch randomizowanych badań dla komparatorów: badania REVEL (NCT01168973) i LUME-Lung 1 (NCT00805194). W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych badań RCT (Garon 2014, Reck 2014) uwzględniono najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe.

Zarówno dla badania REVEL (NCT01168973), jak i dla badania LUME-Lung 1 (NCT00805194) wybrano:

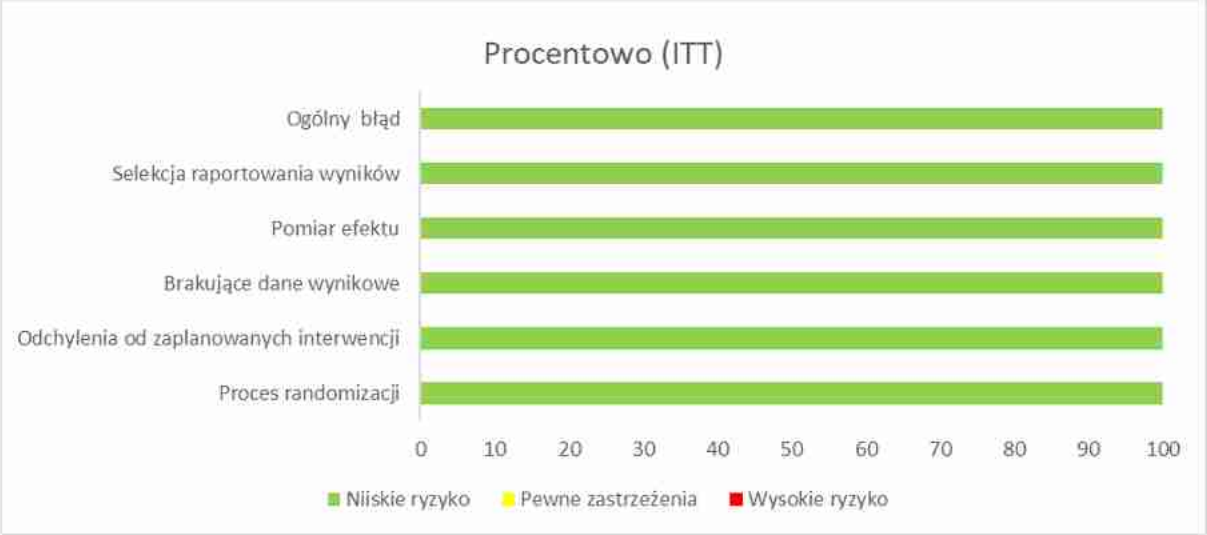
A. przeżycie całkowite (OS),
B. przeżycie wolne od progresji (PFS),
C. wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR),
D. wskaźnik kontroli choroby (DCR),
E. zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale aneks 8.17.4. Poniżej przedstawiono w sposób graficzny sumaryczną ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego a w Tab. 125 przedstawiono szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego, zgodnie z kryteriami RoB 2.

Ryc. 27 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane, procentowo - badanie REVEL.



Ryc. 28 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane, procentowo - badanie LUME-Lung 1.



Tab. 71 Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy - REVEL i LUME-Lung 1.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektów	Selektywne raportowanie wyników	Ogólny błąd
Badanie REVEL						
Przeżycie całkowite (OS) Przeżycie wolne od progresji (PFS) Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) Wskaźnik kontroli choroby (DCR) Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Randomizację w stosunku 1:1 przeprowadzono za pomocą scentralizowanego, interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i było podzielone na poziom wydajności, płeć, wcześniejszą terapię podtrzymującą oraz region geograficzny (Tajwan i Korea Południowa vs inne). Pacjenci, personel badawczy i sponsor byli maskowani podczas przydziału leczenia. Zdejmowanie masek miało być wykonywane wyłącznie u pojedynczych pacjentów w nagłych przypadkach.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wszyscy uczestnicy, personel badawczy i sponsor zostali zamaskowani podczas przydziału leczenia do grup. Odślepienie mogło być wykonywane wyłącznie u pojedynczych pacjentów w nagłych przypadkach. W badaniu nie było żadnych odstępstw od zamierzonych interwencji, interwencje podano zgodnie z procesem randomizacji. Wyniki oceniano w populacji ITT (skuteczność) oraz mITT (bezpieczeństwo).	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji ITT (skuteczność) oraz mITT (bezpieczeństwo), uwzględniającej wszystkich pacjentów. Przyczyny przerwania leczenia były rzetelnie raportowane i zbalansowane między grupami.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt końcowy były zaślepione na oceniane interwencje. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka kliniczna były bardzo podobne między dwiema grupami leczenia.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy. Przy czym brak jest jakichkolwiek przesłanek, że oceniany punkt końcowy był mierzony za pomocą kilku alternatywnych metod.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: We wszystkich domenach uzyskano niskie ryzyko błędu systematycznego.
Badanie LUME-Lung 1						
Przeżycie wolne od progresji (PFS) Przeżycie całkowite (OS) Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR)	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Randomizację w stosunku 1:1 przeprowadzono za pośrednictwem zewnętrznego, interaktywnego systemu	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wszyscy uczestnicy, personel badawczy i sponsor zostali zamaskowani	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji ITT (skuteczność) oraz mITT	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Dysponowano szczegółowym protokołem ba-	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: We wszystkich domenach uzyskano niskie ryzyko

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektów	Selektywne raportowanie wyników	Ogólny błąd
Wskaźnik kontroli choroby (DCR) Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	telefonicznego (IVRS) lub internetowego systemu randomizacji (IWRS). Randomizacja była prowadzona w blokach w obrębie poszczególnych krajów ze względów administracyjnych. Randomizację stratyfikowano według stanu sprawności ECOG (0 vs 1), wcześniejszego leczenia bewacyzumabem (tak vs nie), typu histologicznego (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy) oraz obecności przerzutów do mózgu (tak vs nie). Listy randomizacyjne zostały przygotowane przez całkowicie odrębną jednostkę sponsora – *Clinical Trial Support Group* – z wykorzystaniem zwalidowanego systemu generowania numerów randomizacyjnych. Pacjenci i badacze byli zaślepieni co do przydziału leczenia, a żadna z osób bezpośrednio zaangażowanych w prowadzenie i analizę badania nie miała dostępu do informacji o przydziale przed ostatecznym zamknięciem bazy danych.	podczas przydziału leczenia do grup. Żadna z osób bezpośrednio zaangażowanych w prowadzenie i analizę badania nie miała dostępu do informacji o przydziale przed ostatecznym zamknięciem bazy danych. Odstępstwa od protokołu były nieliczne i rzetelnie opisane. Wyniki oceniano w populacji ITT (skuteczność) oraz mITT (bezpieczeństwo).	(bezpieczeństwo), uwzględniającej wszystkich pacjentów. Przyczyny przerwania leczenia były rzetelnie raportowane i zbalansowane między grupami.	przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt końcowy były zaślepione na oceniane interwencje. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka kliniczna były bardzo podobne między dwiema grupami leczenia.	dania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy. Przy czym brak jest jakichkolwiek przesłanek, że oceniany punkt końcowy był mierzony za pomocą kilku alternatywnych metod.	błędu systematycznego.

8.7 Skala NICE dla badań jednoramiennych

Tab. 72 Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (skala NICE).

Pytanie	Badanie
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	

8.8 Skala NOS

8.8.1 Badania kohortowe

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

1) Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik:
   a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *
   b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji *
   c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
   d. brak opisu
2) Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik:
   a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *
   b. dobrani w inny sposób
   c. brak opisu
3) W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
   a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
   b. ustrukturyzowany wywiad *
   c. spontaniczne raportowanie

d. brak opisu

4) Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania:

a. tak *

b. nie

Czynniki zakłócające

1) Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *

b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1) Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *

b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) *

c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów

d. brak opisu

2) Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) *

b. nie

3) Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

a. tak *

b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *

c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania

d. nie podano.

8.8.2 Badania kliniczno-kontrolne

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

1) Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?
    a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej) *
    b. tak, np. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage;* łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
    c. brak opisu
2) Reprezentatywność grupy klinicznej:
    a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków *
    b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
3) Dobór pacjentów do grupy kontrolnej:
    a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej *
    b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
    c. brak opisu
4) Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
    a. brak choroby w wywiadzie *
    b. brak opisu

Czynniki zakłócające

1) Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
    a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *
    b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1) Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
    a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *

b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy *
c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
e. brak opisu

2) Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
   a. tak *
   b. nie
3) Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy:
   a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach *
   b. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
   c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu.

8.9 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych dla tepotynibu

Kod badania	Referencja
Batteson 2024	Batteson R, Hook E, Wheat H, et al. Modelling the Effectiveness of Tepotinib in Comparison to Standard-of-Care Treatments in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harbouring METex14 Skipping in the UK. Target Oncol. 2024 Mar;19(2):191-201.
	Supplement to Batteson R, Hook E, Wheat H, et al. Modelling the Effectiveness of Tepotinib in Comparison to Standard-of-Care Treatments in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harbouring METex14 Skipping in the UK. Target Oncol. 2024 Mar;19(2):191-201. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/10963552/bin/11523_2024_1038_MOESM1_ESM.pdf [dostęp: 14.01.2026 r.]

8.10 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych dla tepotynibu

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Boden 2023	Bodén E, Sveréus F, Olm F, et al. A Systematic Review of Mesenchymal Epithelial Transition Factor (MET) and Its Impact in the Development and Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. Cancers (Basel). 2023 Jul 27;15(15):3827.	Nieodpowiednia interwencja (nie uwzględnia tepotynibu)
Christopoulos 2022	Christopoulos P, Ekman S, Guisier F, et al. 1381P TOGETHER: Pooled real-world datasets of METex14 skipping NSCLC and adjusted comparison of upfront (chemo-)immunotherapy with tepotinib from VISION. Annals of Oncology 2023, 34: S792-S793 supplement 2.	Nieodpowiednia populacja
Cortot 2022	Cortot A, Le X, Smit E, et al. Safety of MET Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With MET Exon 14 Skipping Non-small Cell Lung Cancer: A Clinical Review. Clin Lung Cancer. 2022 May;23(3):195-207.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Costa 2024	Costa B, Alves C, Mendes D, et al. Second-Line Pharmacological Interventions for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in MetEX14 Skipping Patients: A Systematic Literature Review. Value in Health 2024 27:12 (S24) Supplement.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników
Dong 2022	Dong Y, Xu J, Sun B, et al Z. MET-Targeted Therapies and Clinical Outcomes: A Systematic Literature Review. Mol Diagn Ther. 2022 Mar;26(2):203-227.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników
Hanibuchi 2024	Hanibuchi M, Ogino H, Sato S, et al. Current pharmacotherapies for advanced lung cancer with pre-existing interstitial lung disease : A literature review and future perspectives. J Med Invest. 2024;71(1.2):9-22.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym, nieodpowiednia populacja
Hatswell 2022	Hatswell A, Batteson R, Hook E, et al. Validating the Results of a Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) in MET Exon 14 (METex14) Skipping Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Value in Health, 2022, 25(12): S21-S22.	Nieodpowiedni schemat leczenia
Hook 2023	Hook E, Batteson R, Christopoulos P, et al. CO168 A Propensity Score-Based Comparison of Tepotinib Versus Immunotherapy with/without Chemotherapy, Using Real-World	Nieodpowiednia populacja, nieodpowiedni schemat leczenia

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	Data in Previously Untreated Met Exon 14 (METEX14) Skipping Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Value in Health 2023, 26(12): S44 supplement.	
Hu 2025	Hu Y, Ou SI. A Concise Review of the Approved MET TKIs (Savolitinib, Gumarontinib, Vebreltinib, Tepotinib, Capmatinib) in China for MET Exon 14 Splice Site Mutated (METex14+) NSCLC Circa 2025. Lung Cancer (Auckl). 2025 Oct 31;16:147-159.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Ke 2023	Ke EE, Wu Y-L, Douglas Y, et al. MET TKIs in Asian patients (pts) with MET exon 14 skipping NSCLC: A matching-adjusted indirect comparison (MAIC). Annals of Oncology 2023 34: S1701-S1702.	Nieodpowiedni schemat leczenia, nieodpowiednia populacja
Lin 2025	Lin JX, Sun H, Peng YL, et al. Comprehensive management of MET tyrosine kinase inhibitor-induced peripheral edema in patients with MET-altered non-small-cell lung cancer: a narrative review. Transl Lung Cancer Res. 2025 Apr 30;14(4):1482-1495.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Makimoto 2024	Makimoto G. Diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring MET Ex14 skipping: have we met the desired drug? Transl Lung Cancer Res. 2024 Jun 30;13(6):1438-1443.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Mazieres 2023	Mazieres J, Vioix H, Pfeiffer BM, et al. MET Exon 14 Skipping in NSCLC: A Systematic Literature Review of Epidemiology, Clinical Characteristics, and Outcomes. Clin Lung Cancer. 2023 Sep;24(6):483-497.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników
Paik 2022	Paik PK, Pfeiffer BM, Vioix H, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Tepotinib with Other MET Inhibitors for the Treatment of Advanced NSCLC with MET Exon 14 Skipping Mutations. Adv Ther. 2022 Jul;39(7):3159-3179.	Nieodpowiedni schemat leczenia
Paik 2022a	Paik P, Pfeiffer B, Postma MJ. Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Tepotinib With Capmatinib in Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (aNSCLC) With MET Exon 14 (METex14) Skipping. Value in Health, 2022, 25(12): S28.	Nieodpowiedni schemat leczenia
Paik 2025	Paik PK, Iams WT, Husain H, et al. Tepotinib in patients with MET exon 14 skipping non-small cell lung cancer. Cancer Treatment Reviews 2025 139 Article Number 102990.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Park 2025	Park J, Chelakkot C, Nam JH, et al. MET Alterations in Cancer and MET-Targeted Therapy: Detection Strategies, Treatment Efficacy, and Emerging Technologies. Targeted Oncology 2025, 20(5): 767-789.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Pfeiffer 2023	Pfeiffer BM, Postma MJ, Hatswell A, et al. EP12.01-59 Tepotinib and Capmatinib in Patients with MET exon 14 Skipping NSCLC: A Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC). Journal of Thoracic Oncology 2023 18(11): S664-S665.	Nieodpowiedni schemat leczenia
Rocco 2024	Rocco D, Gravara LD, Palazzolo G, et al. The Treatment of a New Entity in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: MET Exon 14 Skipping Mutation. Curr Med Chem. 2024;31(21):3043-3056.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Santarpia 2021	Santarpia M, Massafra M, Gebbia V, et al. A narrative review of MET inhibitors in non-small cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. Transl Lung Cancer Res. 2021 Mar;10(3):1536-1556.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników
Taylor 2024	Taylor K, Veillon R, Griesinger F, et al. CO139 Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Safety Outcomes With MET Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Patients With	Nieodpowiedni schemat leczenia

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	MET Exon 14 (METex14) Skipping Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Value in Health 2024 27:12 (S40-S41) Supplement.	
Vioix 2022	Vioix H, Hatswell A, McLean T, et al. Tepotinib Compared With Chemoimmunotherapy in First-Line Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of VISION in MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC and KEYNOTE-189 in Wild-type NSCLC. Value in Health, 2022, 25(12): S36.	Nieodpowiedni schemat leczenia
Wheat 2023	Wheat H, Hatswell Am Christopoulos P, et al. Tepotinib Versus Chemotherapy in Met Exon 14 (METex14) Skipping Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Real-World Evidence (RWE) and Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) to Explore the Impact of Subsequent Therapy. Value in Health 2023 26:12 (S545) Supplement.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników
Wu 2024	Wu YL, Yong S, Yao Y, et al. MAIC of OS and TRAE Comparing Capmatinib with Other MET Inhibitors for Treatment of Ansclc with MET Exon 14 Skipping Mutations. Journal of Thoracic Oncology 2024 19:10 (S651-S652) Supplement.	Nieodpowiedni schemat leczenia
Xu 2022	Xu L, Wang F, Luo F. MET-targeted therapies for the treatment of non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2022 Oct 27;12:1013299.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników
Yang 2023	Yang M, Vioix H, Hook ES, et al. Health Utility Analysis of Tepotinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping. Value Health. 2023 Aug;26(8):1155-1163.	Nieodpowiednie punkty końcowe

8.11 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dla tepotynibu

Kod badania	Referencja
VISION (NCT02864992)	Mazieres J, Paik PK, Garassino MC, et al. Tepotinib treatment in patients with MET exon 14-skipping non-small cell lung cancer: long-term follow-up of the VISION phase 2 nonrandomized clinical trial. JAMA Oncology. Published online June 4, 2023.
	Supplemental Online Content to Mazieres J, Paik PK, Garassino MC, et al. Tepotinib treatment in patients with MET exon 14-skipping non-small cell lung cancer: long-term follow-up of the VISION phase 2 nonrandomized clinical trial. JAMA Oncology. Published online June 4, 2023.
	Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. N Engl J Med. 2020 Sep 3;383(10):931-943.
	Smit EF, Garassino MC, Felip E, et al. Tepotinib outcomes according to prior therapies in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. Annals of Oncology 2022, 33: S1002-S1003.
	Viteri S, Felip E, Griesinger F, et al. 1380P Treatment (Tx) sequencing with tepotinib in previously treated patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC in the VISION trial. Annals of Oncology 2023, 34: S791-S792.
	Reinmuth N, Mazieres J, Popat S, et al. Health-related quality of life (HRQoL) with tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain, liver, adrenal, or bone metastases in the phase II VISION trial. Journal of Clinical Oncology 2024, 42(16).
	Felip E, Ferrara R, Veillon E, et al. P3.12.40 Safety and Patient-Reported Outcomes with Tepotinib in Patients with METex14 Skipping NSCLC: ≥3-years Follow-Up of VISION. Presented at the World Conference on Lung Cancer (WCLC), 6–9 September, 2025, Barcelona, Spain.

Kod badania	Referencja
	Gasking S, Viteri S, Felip E, et al. Treatment Sequencing of Tepotinib in Patients with MET Exon 14 (METex14) Skipping Non-Small Lung Cancer (NSCLC): Outcomes from ≥3 Years Follow-Up of the VISION Study. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2025, 21: 214.
	Gasking S, Mazieres J, Veillon R, et al. Tepotinib in PatientsWith MET Exon 14 (METex14) Skipping Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Fromthe VISION Study: ≥3-Year Follow-Up Outcomes. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2025, 21: 212.
	Gasking S, Griesinger F, Ferrara R, et al. Long-Term OutcomesWith Tepotinib for Clinically Relevant Subgroups of PatientsWith MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC in the VISION Study: A ≥3-Year Follow-Up. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2025, 21: 213-214.
	Gasking S, Felip E, Ferrara R, et al. Safety and Patient-Reported OutcomesWith Tepotinib in PatientsWith METex14 Skipping NSCLC: ≥3-Year Follow-Up of VISION. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2025, 21: 212-213.
	Griesinger F, Ferrara R, Felip E, et al. 1996P Long-term outcomes with tepotinib for clinically relevant subgroups of patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC in the VISION study: A ≥3-Year Follow-Up. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress, October 17–21, 2025, Berlin, Germany.
	Mazieres J, Veillon R, Cortot A, et al. 81P: Tepotinib in patients (pts) with METexon 14 (METex14) skipping non-small cell lung cancer (NSCLC) from the VISION study: ≥3-year follow-up outcomes. 2025, 20: S59-S60.
	Viteri S, Felip E, Smit EF, et al. 1995P Treatment (Tx) sequencing of tepotinib in patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping non-small lung cancer (NSCLC): Outcomes from ≥3 years follow-up of the VISION study. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress, October 17–21, 2025, Berlin, Germany.
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02864992#study-plan

8.12 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dla tepotynibu

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Ahn 2022	Ahn L, Alexander T, Vlassak S, et al. Tepotinib: Management of Adverse Events in Patients With MET Exon 14 Skipping Non-Small Cell Lung Cancer. Clin J Oncol Nurs. 2022 Sep 15;26(5):543-551.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Ahn 2023	Ahn M-J, Kato T, Yang JC-H, et al. P2.11-02 Tepotinib in Asian Patients with MET exon 14 Skipping Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Long-term Follow-up From VISION. Journal of Thoracic Oncology 2023, 18(11): S360.	Nieodpowiednia populacja (podgrupa azjatycka)
Babey 2023	Babey H, Jamme P, Curcio H, et al. Real-World Treatment Outcomes of MET Exon14 Skipping in Non-small Cell Lung Cancer: GFPC 03-18 Study. Target Oncol. 2023 Jul;18(4):585-591.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników
Batra 2025	Batra U, Singh AK, Nathany S, et al. Real world experience with MET inhibitors in MET exon 14 skipping mutated non-small cell lung cancer: largest Indian perspective. Discov Oncol. 2025 Mar 8;16(1):286.	Nieodpowiedni schemat leczenia
Bestvina 2022	Bestvina CM, Patel JD, Le X, et al. Intracranial Activity of Tepotinib in Patients (pts) With MET exon 14 (METex14) Skipping NSCLC Enrolled in VISION. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2022, 112(2): e14-e15.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Cui 2022	Cui W, Brown N, Brown V, et al. Tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC: results from the VISION study and local UK experience. Lung Cancer 2022, 165: S38-S39.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Felip 2018	Felip E, Veillon R, Viteri S, et al. Phase II trial of the c-Met inhibitor tepotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring MET exon 14-skipping mutations. Molecular Cancer Therapeutics 2018, 17(1).	Abstrakt konferencyjny niezawierający nowych danych
Felip 2018a	Felip E, Sakai H, Patel J, et al. Phase II Data for the MET Inhibitor Tepotinib in Patients with Advanced NSCLC and MET Exon 14-Skipping Mutations. Journal of Thoracic Oncology 2018, 13(10): S347.	Abstrakt konferencyjny niezawierający nowych danych
Felip 2018b	Felip E, Horn L, Patel JD, et al. Tepotinib in patients with advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC) harboring MET exon 14-skipping mutations: Phase II trial. Journal of Clinical Oncology 2018, 36(15).	Abstrakt konferencyjny niezawierający nowych danych
Felip 2021	Felip E, Garassino MC, Sakai H, et al. P45.03 Tepotinib in Patients with MET exon 14 (METex14) Skipping NSCLC as Identified by Liquid (LBx) or Tissue (TBx) biopsy. Journal of Thoracic Oncology 2021, 16(10): S1085	Nieodpowiednie punkty końcowe
Foteini 2025	Foteini K, David M, Alexius J, et al. 105 Safety and efficacy of tepotinib in advanced NSCLC patients with MET exon 14 skipping mutation or amplification: a tertiary centre retrospective cohort. Lung Cancer 2025 200 Article Number 108215 Supplement 1.	Nieodpowiedni schemat leczenia
Garassino 2020	Garassino MC, Le X, Kowalski DM, et al. Health-related quality of life (HRQoL) in patients (pts) with NSCLC harboring MET exon 14 skipping (METex14) treated with tepotinib. Annals of Oncology 2020, 31: S864.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. data cut-off)
Garassino 2021	Garassino MCC, Felip E, Sakai H, et al. 1254P Efficacy and safety of tepotinib in patients (pts) with advanced age: VISION subgroup analysis of pts with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. Annals of Oncology 2021, 32: S984-S985.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Garassino 2021a	Garassino M, Le X, Kowalski D, et al. MO01.45 Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with NSCLC Harboring MET Exon 14 Skipping (METex14) Treated with Tepotinib. Journal of Thoracic Oncology 2021, 16(1): S35.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Garassino 2022	Garassino MC, Le X, Iam WT, et al. Tepotinib efficacy and safety in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. Cancer Research 2022, 82(12).	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Garassino 2023	Garassino MC, Thomas M, Felip E, et al. PPD02.03 Tepotinib in Patients with MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC: Analysis of All Patients From VISION Cohorts A and C. Journal of Thoracic Oncology 2023, 18(3): e7-e8.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Griesinger 2022	Griesinger F, Thomas M, Reinmuth N, et al. Tepotinib in patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim analysis of VISION Cohorts A and C. Oncology Research and Treatment 2022, 45: 153.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Griesinger 2022a	Griesinger F, Felip E, Smit EF, et al. 24P Tepotinib in patients with MET exon 14 skipping NSCLC: Efficacy and safety by line of therapy. Annals of Oncology 2022, 33: S40-S41.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Griesinger 2023	Griesinger F, Garassino MC, Felip E, et al. 34P Treatment sequencing in the VISION study of tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. Journal of Thoracic Oncology 2023, 18(4): S60-S61.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Griesinger 2024	Griesinger F, Garassino M, Felip E, et al. PP01.83 Treatment Sequencing in the VISION Study of Tepotinib in Patients with MET exon 14 (METex14) Skipping NSCLC. Journal of Thoracic Oncology 2024 19:7 (e37-e38) Supplement.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Hook 2022	Hook E, Vioix H, Batteson R, et al. PCR153 A Comparison of Utility Values Generated Using Different Methods From the	Nieodpowiednie punkty końcowe

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	Phase II Vision Trial of Tepotinib for Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring MET Exon 14 (METex14) Skipping. Value in Health 2022, 25(12): S420.	
Itchins 2022	Itchins M, Thomas M, Garassino M, et al. Tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC: Analysis of all patients from VISION Cohorts A and C. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2022, 18: 160-162.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Itchins 2023	Itchins M, Thomas M, Garassino M, et al. Tepotinib in patients with MET exon 14 skipping NSCLC: Analysis of all patients from VISION Cohorts A and C. Respirology 2023, 28: 31-32.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Kang 2024	Kang EJ, Yang Y, Lee S, et al. A phase II study of tepotinib in patients with advanced solid cancers harboring MET exon 14 skipping mutations or amplification (KCSG AL19-17). ESMO Open 2024, 9(9).	Nieodpowiedni schemat leczenia
Kato 2022	Kato T, Yang JC-H, Ahn M-J, et al. Tepotinib in Asian patients with advanced NSCLC with MET exon 14 (METex14) skipping. Journal of Clinical Oncology 2022, **40**(16).	Nieodpowiednia populacja (podgrupa azjatycka)
Kato 2024	Kato T, Yang JC, Ahn MJ, et al. Efficacy and safety of tepotinib in Asian patients with advanced NSCLC with MET exon 14 skipping enrolled in VISION. Br J Cancer. 2024 Jun;130(10):1679-1686.	Nieodpowiednia populacja (podgrupa azjatycka)
Kato 2025	Kato T, Ogura T, Sato M, et al. Safety and effectiveness of tepotinib in patients with unresectable, advanced or recurrent non-small cell lung cancer with METex14 skipping alterations: post-marketing surveillance in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2025 Oct 7;55(10):1152-1161.	Nieodpowiedni schemat leczenia
Le 2020	Le X, Kowalski D, Cho BC, et al. Liquid biopsy to detect MET exon 14 skipping (METex14) and MET amplification in patients with advanced NSCLC: Biomarker analysis from VISION study. Cancer Research 2020, 80(16 SUPPL).	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Le 2020a	Le X, Felip E, Veillon R, et al. Primary efficacy and biomarker analyses from the VISION study of tepotinib in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) with METex14 skipping. Journal of Clinical Oncology 2020, 38(15).	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. data cut-off)
Le 2021	Le X, Paz-Ares LG, Van Meerbeeck J, et al. Tepotinib in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with MET amplification (METamp). Journal of Clinical Oncology 2021, 39(15 SUPPL).	Nieodpowiednia populacja
Le 2021a	Le X, Kowalski D, Cho BC, et al. OFP01.01 Liquid Biopsy to Detect MET Alterations in Patients with Advanced NSCLC: Biomarker Analysis from the VISION Study. Journal of Thoracic Oncology 2021, 16(1): S7-S8.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Le 2022	Le X, Sakai H, Felip E, et al. Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC: Outcomes in Patient Subgroups from the VISION Study with Relevance for Clinical Practice. Clin Cancer Res. 2022 Mar 15;28(6):1117-1126.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Le 2023	Le X, Paz-Ares LG, Van Meerbeeck J, et al. Tepotinib in patients with non-small cell lung cancer with high-level MET amplification detected by liquid biopsy: VISION Cohort B. Cell Rep Med. 2023 Nov 21;4(11):101280.	Nieodpowiednia populacja (pacjenci z kohorty B)
Le 2023	Le X, Paz-Ares LG, Van Meerbeeck J, et al. OA01.08 Clinical Response to Tepotinib According to Circulating Tumor (ct)DNA Biomarkers in Patients with Advanced/Metastatic NSCLC with High-level MET Amplification (METamp) Detected by Liquid Biopsy (LBx). Journal of Thoracic Oncology 2023, 18(3): e3-e4.	Nieodpowiednia populacja (pacjenci z kohorty B)

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Le 2023a	Le X, Garassino MC, Ahn M-J, et al. OA21.06 ctDNA Dynamics, Prognostic Markers and Resistance Mechanisms in Tepotinib-Treated METex14 Skipping NSCLC in the VISION Trial. Journal of Thoracic Oncology 2023 18:11 (S94-S95) Supplement.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Le 2024	Le X, Garassino MC, Ahn M-J, et al. PPD01.01 ctDNA Dynamics, Prognostic Markers and Resistance Mechanisms in Tepotinib-treated MET exon 14 (METex14) Skipping NSCLC in the VISION Trial. Journal of Thoracic Oncology 2024 19:7 (e4) Supplement.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Leighl 2022	Leighl N, Bestvina C, Patel J, et al. INTRACRANIAL ACTIVITY OF TEPOTINIB IN PATIENTS WITH MET EXON 14 (METEX14) SKIPPING NSCLC ENROLLED IN VISION. Neuro-Oncology Advances 2022, 4: i22.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Mazieres 2020	Mazieres J, Paik PK, Felip E, et al. Tepotinib in patients (pts) with advanced NSCLC with MET exon 14 (METex14) skipping: Overall efficacy results from VISION cohort A. Annals of Oncology 2002, 31: S828-S829.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. data cut-off)
Mazieres 2021	Mazieres J, Paik P, Felip E, et al. OA05.03 Tepotinib in Patients with Advanced NSCLC with MET Exon 14 (METex14) Skipping: Overall Efficacy Results from VISION Cohort A. Journal of Thoracic Oncology 2021, 16(1): S5.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Mazieres 2021	Mazieres J, Veillon R, Felip E, et al. P85.01 Activity of Tepotinib in Brain Metastases (BM): Preclinical and Clinical Data in MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC. Journal of Thoracic Oncology 2021, 16(3): S668-S669.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. data cut-off)
Missawa 2025	Misawa K, Watanabe K, Saito R, et al. Clinical outcomes of tepotinib and immune checkpoint inhibitor therapy for MET exon 14 skipping NSCLC: A multicentric retrospective analysis. Journal of Clinical Oncology 2025, 43(16).	Nieodpowiednia schemat leczenia i sposób przedstawienia danych
Morise 2021	Morise M, Sakai H, Veillon R, et al. O13-4 Tepotinib safety in MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC: Updated results from the VISION trial. Annals of Oncology 2021, 32: S291.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Morise 2022	Morise M, Sakai H, Kato T, et al. O13-4 Efficacy and intracranial activity of tepotinib in Japanese patients with MET exon 14 skipping (METex14) NSCLC (VISION). Annals of Oncology 2022, 33: S475.	Nieodpowiednia populacja (podgrupa azjatycka)
Morise 2024	Morise M, Kato T, Matsumoto S, et al. Long-term experience with tepotinib in Japanese patients with MET exon 14 skipping NSCLC from the Phase II VISION study. Cancer Sci. 2024 Apr;115(4):1296-1305.	Nieodpowiednia populacja (podgrupa azjatycka)
Paik 2017	Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Phase II trial of the c-Met inhibitor tepotinib in advanced lung adenocarcinoma with MET exon 14 skipping mutations. Journal of Clinical Oncology 2017, 35(15).	Abstrakt konferencyjny niezawierający nowych danych
Paik 2017a	Paik P, Stammberger U, Bruns R, et al. Phase II trial of the C-met inhibitor tepotinib in advanced lung adenocarcinoma with MET exon 14 skipping mutations after failure of prior therapy. Journal of Thoracic Oncology 2017, 12(1): S1230.	Abstrakt konferencyjny niezawierający nowych danych
Paik 2018	Paik P, Sakai H, Bruns R, et al. Tepotinib in non-small cell lung cancer (NSCLC) with MET-exon 14 skipping mutations (METex14+) and MET amplification (METamp); A phase II trial in progress. Annals of Oncology 2018, 29: ix169.	Nieodpowiedni typ badania (opis metodologiczny)
Paik 2018	Paik P, Sakai H, Bruns R, et al. Tepotinib in Non-Small Cell Lung Cancer with MET Exon 14-Skipping Mutations or MET Amplification: a Phase 2 Trial in Progress." Journal of Thoracic Oncology 2018, 13(12): S1046.	Abstrakt konferencyjny niezawierający nowych danych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Paik 2019	Paik PK, Veillon R, Cortot AB, et al. Phase II study of tepotinib in NSCLC patients withMETex14 mutations. Journal of Clinical Oncology 2019, 37.	Abstrakt konferencyjny niezawierający nowych danych
Paik 2019a	Paik P, Cortot A, Felip E, et al. A phase II trial of tepotinib in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring MET alterations: The VISION study. Annals of Oncology 2019, 30: ii66.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. data cut-off)
Paik 2020	Paik PK, Horn L, Kowalski DM, et al. Tepotinib in patients (pts) with NSCLC with MET exon 14 (METex14) skipping: Healthrelated quality of life (HRQoL). Journal of Clinical Oncology 2020, 38(15).	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. data cut-off)
Paik 2021	Paik PK, Yang M, Knowles E, et al. U.S. Health utility in advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC) patients harboring MET exon 14 (METex14) skipping mutations treated with tepotinib. Journal of Clinical Oncology 2021, 39(28 SUPPL).	Nieodpowiednie punkty końcowe
Paik 2021a	Paik PK, Veillon R, Felip E, et al. METex14 ctDNA dynamics & resistance mechanisms detected in liquid biopsy (LBx) from patients (pts) with METex14 skipping NSCLC treated with tepotinib. Journal of Clinical Oncology 2021, 39(15 SUPPL).	Nieodpowiednie punkty końcowe
Paik 2021b	Paik P, Sakai H, Felip E, et al. MA11.05 Tepotinib in Patients with MET exon 14 (METex14) Skipping Advanced NSCLC: Updated Efficacy Results from VISION Cohort A." Journal of Thoracic Oncology 2021, 16(3): S174.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Paik 2022	Paik P, O'Hara R, Veillon R, et al. METex14 ctDNA Dynamics & Resistance Mechanisms Detected in Liquid Biopsy (LBx) From Patients (pts) With METex14 Skipping NSCLC Treated With Tepotinib. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2022, 112(2): e13-e14.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Paik 2023	Paik PK, Garassino MC, Le X, et al. Long-term outcomes of tepotinib in patients with MET exon 14 skipping NSCLC from the VISION study. Journal of Clinical Oncology 2024, 41(16): 9060.	Abstrakt konferencyjny niezawierający nowych danych
Park 2019	Park K, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in NSCLC patients harboring METex1 4 skipping: Cohort A of phase II VISION study. Annals of Oncology 2019, 30: ix22-ix23.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. data cut-off)
Patel 2021	Patel JD, Le X, Veillon R, et al. Intracranial activity of tepotinib in patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC enrolled in VISION. Journal of Clinical Oncology 2021 39:15 SUPPL.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Rolfo 2023	Rolfo CD, OBrate Grupp AM, Menzel C, et al. 1382P Liquid biopsies (LBx) and tissue biopsies (TBx) for identifying MET exon 14 (METex14) skipping in advanced NSCLC: Analyses from the phase II VISION study of tepotinib. Annals of Oncology 2023, 34: S793.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Rolfo 2025	Rolfo C, O'Brate A, Menzel C, et al. Liquid and Tissue Biopsies for Identifying MET Exon 14 Skipping NSCLC: Analyses from the Phase II VISION Study of Tepotinib. Clin Cancer Res. 2025 Jul 1;31(13):2675-2684.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Rosner 2022	Rosner S, Spira AI. Has the Enemy "MET" Its Match? Subgroup Analysis Results from VISION Study. Clin Cancer Res. 2022 Mar 15;28(6):1055-1057.	Analiza pierwotna, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Sakai 2018	Sakai H, Felip E, Cortot AB, et al. Tepotinib in patients with advanced non-small lung cancer (NSCLC) and MET exon 14-skipping mutations: Phase II data. Annals of Oncology 2018, 29: ix152.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Sakai 2019	Sakai H, Veillon R, Cortot AB, et al. Tepotinib in NSCLC patients with METex14 mutations: interim results from the	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	phase II VISION study. Annals of Oncology 2019, 30: vi108-vi109.	punkt odcięcia danych (ang. data cut-off)
Sakai 2021	Sakai H, Morise M, Kato T, et al. Tepotinib in patients with NSCLC harbouring MET exon 14 skipping: Japanese subset analysis from the Phase II VISION study. Jpn J Clin Oncol. 2021 Aug 1;51(8):1261-1268.	Nieodpowiednia populacja (podgrupa azjatycka)
Sakai 2021	Sakai H, Morise M, Felip E, et al. O13-3 Tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping advanced NSCLC: Updated efficacy results from VISION cohort A. Annals of Oncology 2021 32 (S290) Supplement 4.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Scherz 2021	Scherz A, Sakai H, Le X, et al. Tepotinib in patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC: Efficacy results from all pts enrolled in VISION cohort A. Journal of Thoracic Oncology 2021 16:4 (S783-S784) Supplement.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Scherz 2021a	Scherz A, Felip E, Garassino M, et al. Tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. Swiss Medical Weekly 2021 151:SUPPL 255 (36S).	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Thomas 2022	Thomas M, Garassino M, Felip E, et al. OA03.05 Tepotinib in Patients with MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC: Primary Analysis of the Confirmatory VISION Cohort C. Journal of Thoracic Oncology 2022, 17(9): S9-S10.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Veillon 2021	Veillon R, Sakai H, Le X, et al. FP14.09 Tepotinib Safety in MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC: Updated Results from the VISION Trial. Journal of Thoracic Oncology 2021 16:3 (S231) Supplement.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Veillon 2022	Veillon R, Sakai H, Le X, et al. Safety of Tepotinib in Patients With MET Exon 14 Skipping NSCLC and Recommendations for Management. Clin Lung Cancer. 2022 Jun;23(4):320-332.	Analiza pierwotna, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Viteri 2020	Viteri S, Mazieres J, Veillon R, et al. Activity of tepotinib in brain metastases (BM): Preclinical models and clinical data from patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. Annals of Oncology 2020, 31: S831.	Analiza pierwotna w podgrupach, nieodpowiedni punkt odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
Viteri 2021	Viteri S, Mazieres J, Veillon R, et al. MO01.46 Tepotinib Activity in Brain Metastases (BM): Preclinical Models and Clinical Data from MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC. Journal of Thoracic Oncology 2021 16:1 (S35-S36) Supplement.	Badanie przeprowadzone na liniach komórkowych
Wang 2025	Wang J, Ma R, Qu B, et al. Adverse event signal analysis of type Ib MET tyrosine kinase inhibitors based on food and drug administration adverse event reporting system. Expert Opin Drug Saf. 2025 Apr 3:1-10.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia danych
Wolf 2023	Wolf J, Souquet PJ, Goto K, et al. Improved Survival Outcomes in Patients With MET-Dysregulated Advanced NSCLC Treated With MET Inhibitors: Results of a Multinational Retrospective Chart Review. Clinical Lung Cancer 2023, 24(7): 641-650.e642.	Nieodpowiednia populacja
Xiong 2022	Xiong W, Hietala SF, Nyberg J, et al. 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.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Xiong 2022	Xiong W, Papasouliotis O, Jonsson EN, et al. 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.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Yang 2020	Yang JCH, Le X, Cho BC, et al. 383MO Tepotinib in Asian patients (pts) with advanced NSCLC with MET exon 14 (METex14) skipping. Annals of Oncology 2020, 31: S1390-S1391.	Nieodpowiednia populacja (podgrupa azjatycka)

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Yang 2022	Yang JC-H, Kato T, Ahn m-J, et al. 321MO Tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC: Results from all Asian patients in VISION. Annals of Oncology 2022, 33: S1565.	Nieodpowiednia populacja (podgrupa azjatycka)
Yang 2022a	Yang JC-H, Ahn M-J, Sakai H, et al. 25P Tepotinib in Asian patients with advanced NSCLC with MET exon 14 (METex14) skipping. Annals of Oncology 2022, 33: S41-S42.	Nieodpowiednia populacja (podgrupa azjatycka)

8.13 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dla docetakselu w monoterapii

Kod badania	Referencja
Garon 2014	Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet. 2014;384(9944):665-673.
Bidoli 2025	Bidoli P, Cappuzzo F, Favaretto A, et al. Update of REVEL: A randomized, double-blind, phase III study of docetaxel (DOC) and ramucirumab (RAM; IMC-1121B) versus DOC and placebo (PL) in the second-line (2L) treatment of stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) including subgroup analysis of histology. Annals of Oncology, 2015, 26, vi74.
NCT01168973	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01168973#study-plan

8.14 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dla docetakselu w monoterapii

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Ahn 2023	Ahn MJ, Lisberg A, Paz-Ares L, et al. LBA12 Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) vs docetaxel in previously treated advanced/metastatic (adv/met) non-small cell lung cancer (NSCLC): results of the randomized phase III study TROPION-Lung01." Annals of oncology 2023, 34: S1305-S1306.	Nieodpowiedni schemat leczenia
Brueckl 2020	Brueckl WM, Reck M, Rittmeyer A, et al. Efficacy of Docetaxel Plus Ramucirumab as Palliative Third-Line Therapy Following Second-Line Immune-Checkpoint-Inhibitor Treatment in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Stage IV. Clin Med Insights Oncol. 2020 Aug 19;14:1179554920951358.	Nieodpowiedni schemat leczenia, brak grupy porównawczej
Brueckl 2021	Brueckl WM, Reck M, Rittmeyer A, et al. Efficacy of docetaxel plus ramucirumab as palliative second-line therapy following first-line chemotherapy plus immune-checkpoint-inhibitor combination treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) UICC stage IV. Transl Lung Cancer Res. 2021 Jul;10(7):3093-3105.	Nieodpowiedni schemat leczenia, brak grupy porównawczej
Corral 2019	Corral J, Majem M, Rodríguez-Abreu D, et al. Efficacy of nintedanib and docetaxel in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with first-line chemotherapy and second-line immunotherapy in the nintedanib NPU program. Clin Transl Oncol. 2019 Sep;21(9):1270-1279.	Nieodpowiedni schemat leczenia
Lugini 2023	Lugini A, Goldman JW, Tanizaki J, et al. 1501TiP A phase III global study of telisotuzumab vedotin versus docetaxel in previously treated patients with c-Met overexpressing, EGFR wildtype, locally advanced/metastatic nonsquamous	Nieodpowiedni schemat leczenia

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	NSCLC (TeliMET NSCLC-01). Annals of oncology 2013, 34: S845.	
Matsuzawa 2023	Matsuzawa R, Morise M, Ito K, et al. Efficacy and safety of second-line therapy of docetaxel plus ramucirumab after first-line platinum-based chemotherapy plus immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer (SCORPION): a multicenter, open-label, single-arm, phase 2 trial. EClinicalMedicine. 2023 Nov 10;66:102303.	Nieodpowiedni schemat leczenia, brak grupy porównawczej
Reck 2013	Reck M, Novello S, Mellemgaard A, et al. Impact of tumor burden on the overall survival analysis of the lume-lung 1 study: a randomized, double-blind phase 3 trial of nintedanib (BIBF 1120) + docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line chemotherapy. Journal of thoracic oncology 2013, 8: S196.	Nieodpowiedni schemat leczenia
Rodriguez-Cid 2020	Rodríguez-Cid JR, Campos-Gomez S, Garcia-Montes V, et al. Real-World Evidence: Multicenter Efficacy and Toxicity Analysis of Nintedanib With Docetaxel as Second-Line Treatment in Mexican Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma. JCO Glob Oncol 2020, 6: 462-470	Nieodpowiedni schemat leczenia
Sanchez Garcia 2025	Sánchez García D, Grau Mirete B, Rodríguez Payá P, et al. Adding Docetaxel to Tepotinib to Overcome Oligoprogression in MET Exon 14 Skipping-Mutated NSCLC When Local Therapy Is Unfeasible: A Case Report. Case Rep Oncol Med. 2025 Aug 19;2025:4483379.	Nieodpowiedni schemat leczenia
Souguet 2022	Souquet PJ, Kim SW, Vansteenki JF, et al. Capmatinib vs docetaxel as second- or thirdline therapy in patients with locally advanced or metastatic METex14-mutated NSCLC: the GeoMETry-III trial. Cancer research 2022, 82(12).	Nieodpowiedni schemat leczenia
Takemoto 2024	Takemoto S, Fukuda M, Ogata R, et al H. Phase II study of ramucirumab and docetaxel for previously platinum-treated patients with non-small cell lung cancer and malignant pleural effusion (PLEURAM study). Transl Lung Cancer Res. 2024 Oct 31;13(10):2673-2682.	Nieodpowiedni populacja
Tanizaki 2023	Tanizaki J, Akamatsu H, Su J, et al. 600TiP Phase III study of telisotuzumab vedotin (Teliso-V) vs docetaxel in pretreated c-Met overexpressing EGFR wildtype (WT) non-squamous (NSQ) locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer (a/mNSCLC). Annals of oncology 2023, 34: S1705-S1706.	Nieodpowiedni schemat leczenia
Yamamoto 2018	Yamamoto N, Kenmotsu H, Goto K, et al. An open-label feasibility study of nintedanib combined with docetaxel in Japanese patients with locally advanced or metastatic lung adenocarcinoma after failure of first-line chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2018 Oct;82(4):685-694.	Nieodpowiedni schemat leczenia

8.15 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dla docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem

Kod badania	Referencja
Reck 2014	Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, et al; LUME-Lung 1 Study Group. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014 Feb;15(2):143-55.

Kod badania	Referencja
Okamoto 2015	Okamoto I, Miyazaki M, Takeda M, et al. Tolerability of nintedanib (BIBF 1120) in combination with docetaxel: a phase 1 study in Japanese patients with previously treated non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2015 Feb;10(2):346-52.
Novello 2015	Novello S, Kaiser R, Mellemgaard A, et al; LUME-Lung 1 Study Group. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. Eur J Cancer. 2015 Feb;51(3):317-26.
NCT00805194	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00805194#study-plan

8.16Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dla docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Auliac 2021	Auliac JB, Monnet I, Bizieux A, et al; REFRACT GFPC 02-15 investigators. Multicenter phase II trial of nintedanib plus docetaxel in second-line treatment in advanced non-squamous non-small cell lung cancer patients refractory to first-line platin-based chemotherapy (REFRACT GFPC 02-15 study). Lung Cancer. 2021 Nov;161:122-127.	Nieodpowiedni schemat leczenia
Bousquet 2011	Bousquet G, Alexandre J, Le Tourneau C, et al. Phase I study of BIBF 1120 with docetaxel and prednisone in metastatic chemo-naive hormone-refractory prostate cancer patients. Br J Cancer, 2011, 105(11): 1640-1645.	Nieodpowiedni schemat leczenia
Capelletto 2019	Capelletto E, Morabito A, Grossi F, et al. Post progression survival for patients treated with docetaxel/ nintedanib in the SENECA trial. Annals of oncology 2019, 30: v645-v646.	Nieodpowiedni schemat leczenia
Espinosa Bosch 2016	Espinosa Bosch M, Asensi Diez R, García Agudo S, et al. Nintedanib in combination with docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer; GENESIS-SEFH drug evaluation report. Farm Hosp. 2016 Jun 1;40(4):316-27. English.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Gottfried 2017	Gottfried M, Bennouna J, Bondarenko I, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib Plus Docetaxel in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma: Complementary and Exploratory Analyses of the Phase III LUME-Lung 1 Study. Target Oncol. 2017 Aug;12(4):475-485.	Nieodpowiednie punkty końcowe, analiza eksploracyjna
Heigerner 2016	Heigener D, Gottfried M, Bennouna J, et al. (2016). "Efficacy and safety of nintedanib (NIN)/docetaxel (DOC) in patients with lung adenocarcinoma: further analyses from the LUME-Lung 1 study. Annals of oncology 2016, 27.	Nieodpowiednie punkty końcowe, analiza eksploracyjna
Mellemgaard 2014	Mellemgaard A, Douillard JY, Novello S, et al. Patient-reported outcomes from the lumelung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study in second-line advanced NSCLC patients. Journal of thoracic oncology, 2014, 9(9): S152-S153.	Nieodpowiednie punkty końcowe, analiza pierwotna
Mellemgaard 2015	Mellemgaard A, Reck M, Orlov S, et al. Antiangiogenic-specific adverse events (AES) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nintedanib (N) and docetaxel (D). Supportive care in cancer 2015, 23(1): S349.	Nieodpowiednie punkty końcowe, analiza eksploracyjna
Reck 2013	Reck M, Novello S, Mellemgaard A, et al. Impact of tumor burden on the overall survival analysis of the lume-lung 1 study: a randomized, double-blind phase 3 trial of nintedanib (BIBF 1120) + docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line chemotherapy. Journal of thoracic oncology, 2013, 8: S196.	Nieodpowiednie punkty końcowe, analiza pierwotna

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Reck 2014	Reck M, Mellemgaard A, Orlov SV, et al. Antiangiogenic-specific adverse events (AEs) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nintedanib (N) and docetaxel (D). Journal of clinical oncology 2014, 32(15).	Nieodpowiednie punkty końcowe, analiza eksploracyjna
Reck 2014a	Reck M, Mellemgaard A, Douillard JY, et al. Nintedanib (BIBF 1120) + docetaxel as second-line therapy in patients with stage IIIB/IV or recurrent NSCLC: results of the phase III, randomised, double-blind LUME-Lung 1 trial. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands), 2014, 83: S12.	Nieodpowiednie punkty końcowe, analiza pierwotna
Reck 2015	Reck M, Mellemgaard A, von Pawel J, et al; LUME-Lung 1 Study Group. Anti-angiogenic-specific adverse events in patients with non-small cell lung cancer treated with nintedanib and docetaxel. Lung Cancer. 2015 Nov;90(2):267-73.	Nieodpowiednie punkty końcowe, analiza eksploracyjna
Reck 2015a	Reck M, Buchner H, Gottfried M, et al. Tumour growth over time in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nintedanib plus docetaxel or placebo plus docetaxel: analysis of data from the LUME-Lung 1 study. European journal of cancer 2015, 51: S635-S636.	Nieodpowiednie punkty końcowe, analiza eksploracyjna
Reck 2018	Reck M, Mellemgaard A, Novello S, et al. Change in non-small-cell lung cancer tumor size in patients treated with nintedanib plus docetaxel: analyses from the Phase III LUME-Lung 1 study. Onco Targets Ther. 2018 Aug 6;11:4573-4582.	Nieodpowiednie punkty końcowe, analiza eksploracyjna
Westeel 2023	Westeel V, Schuette W, Urban T, et al. Safety and tolerability of weekly docetaxel plus nintedanib: A phase I trial after first-line chemotherapy failure in NSCLC. PLoS One. 2023 Oct 17;18(10):e0292307.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Yamamoto 2018	Yamamoto N, Kenmotsu H, Goto K, et al. An open-label feasibility study of nintedanib combined with docetaxel in Japanese patients with locally advanced or metastatic lung adenocarcinoma after failure of first-line chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2018 Oct;82(4):685-694.	Nieodpowiednie punkty końcowe

8.17 Przegląd systematyczny badań klinicznych dla komparatorów w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca

8.17.1 Metodyka

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa docetakselu w monoterapii lub w skojarzeniu z nintedanibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny. Przeprowadzono oddzielne wyszukiwanie dla każdego z komparatorów:

- MEDLINE (PubMed): do 14.01.2026 r.
- EMBASE (EMBASE.com): do 14.01.2026 r.
- Cochrane Library: do 14.01.2026 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (K.K.K.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.2). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (K.K.K., D.G.).

Kryteria kwalifikacji badań, strategia ekstrakcji danych, metody oceny wiarygodności i użyteczności badań, metody syntezy danych oraz metody porównania pośredniego są zgodne z opisanymi w rozdziale 3.

8.17.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań dla docetakselu w monoterapii lub w skojarzeniu z nintedanibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*, u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

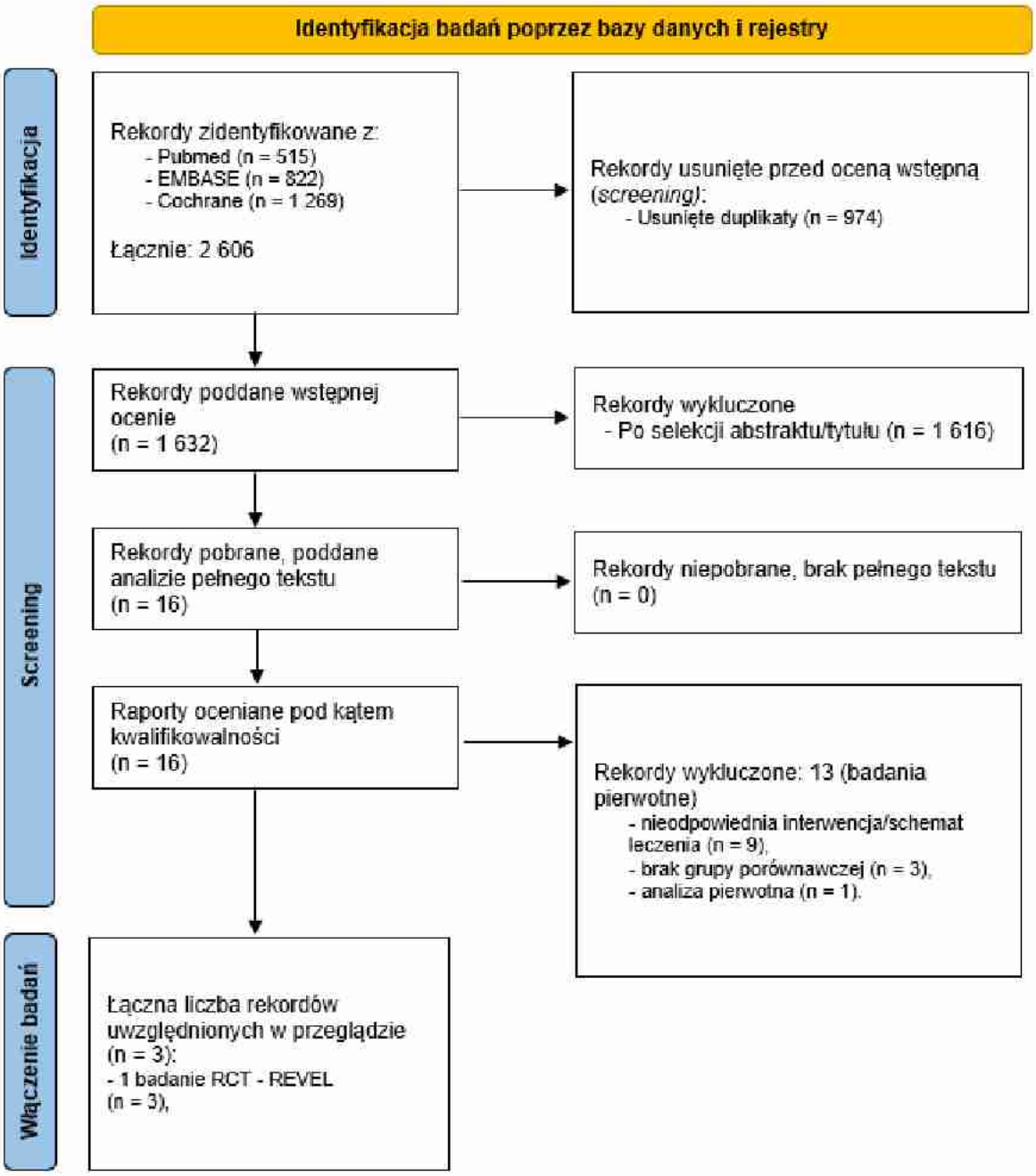
Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (K.K.K., D.G). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (K.K.K., D.G.).

Do dnia 14.01.2026 r. zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej:

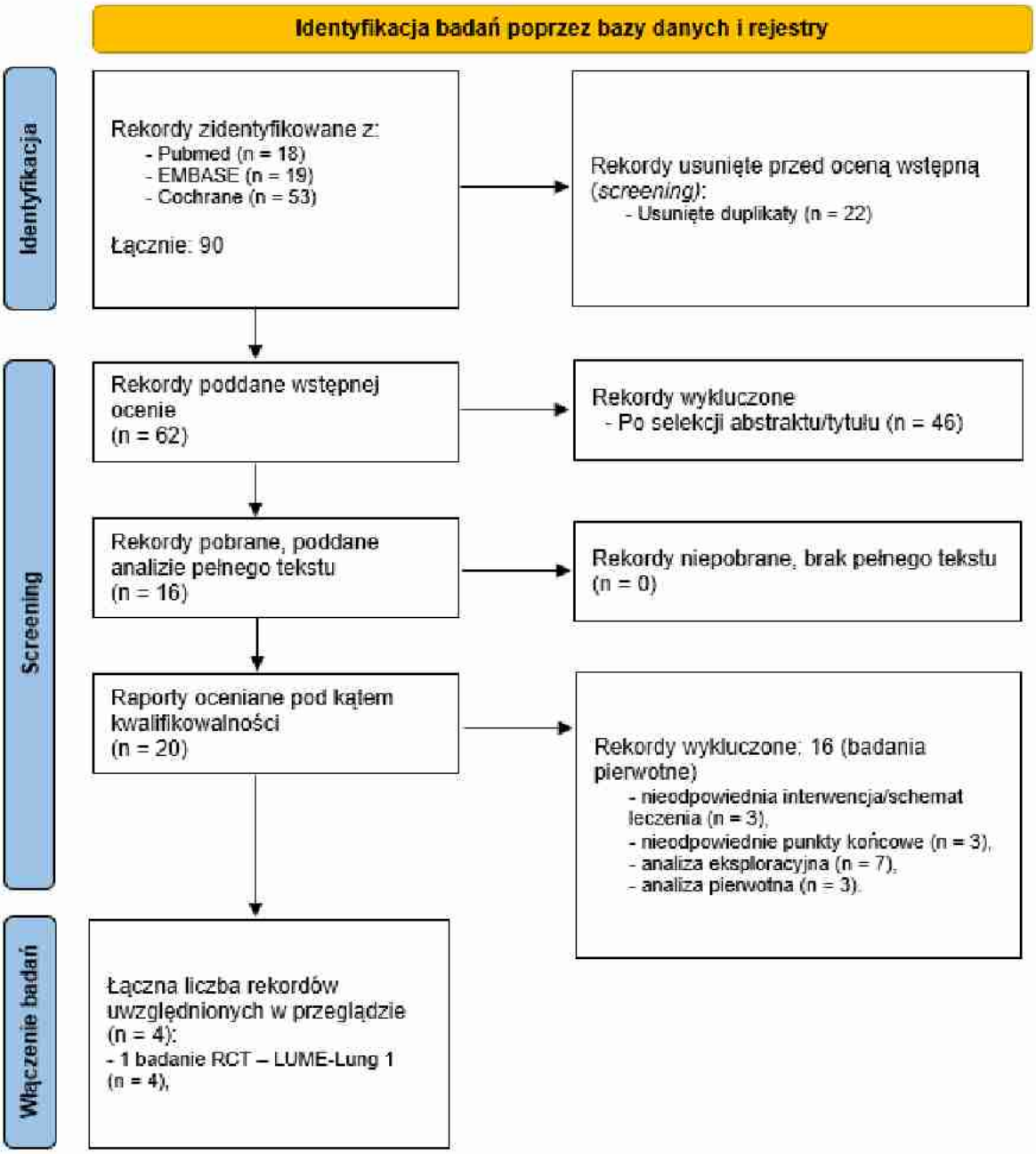
- 1 randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy (REVEL; NCT01168973) dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa docetakselu w skojarzeniu z ramucyrumabem w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP (IV stadium), u których doszło do progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie.
- 1 randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy (LUME-Lung 1; NCT00805194) dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nawracającym NDRP (IIIB/IV stadium), u których doszło do progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie.

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących leczenia za pomocą docetakselu w monoterapii przedstawiono na Ryc. 29, natomiast dla docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem na Ryc. 30.

Ryc. 29 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dot. docetakselu, włączonych do analizy (PRISMA).



Ryc. 30 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dot. nintedanib, włączonych do analizy (PRISMA).



Z powodu braku bezpośrednich porównań z tepotynibem w badaniu VISION oraz braku danych dotyczących wyników skuteczności alternatywnych terapii w populacji z mutacją *METex14*, przeprowadzono pośrednie porównanie wyników badań skorygowane metodą dopasowania (ang. *match-adjusted indirect comparison*, MAIC). Wyniki analizy MAIC zostały dostarczone przez wnioskodawcę (Batteson 2024). W analizie MAIC uwzględniono jedno badanie dot. tepotynibu – nierandomizowane i jednoramienne badanie VISION oraz po jednym badaniu randomizowanym dla docetakselu w monoterapii (REVEL) i dla nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem (LUME-Lung 1), obejmujące pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy przyjmowali uprzednio leczenie immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na związkach platyny.

Włączone badania docetakselu w monoterapii zestawiono w aneksie 8.13, natomiast odrzucone badania w aneksie 8.14. Badania, które włączono do oceny docetakselu w skojarzeniu z nitedanibem zestawiono w aneksie 8.15, natomiast te, które odrzucono w aneksie 8.16.

8.17.3 Metodologia badań

Do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa docetakselu w monoterapii lub w skojarzeniu z nintedanibem włączono:

- 1 randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy (REVEL; NCT01168973) dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa docetakselu w skojarzeniu z ramucyrumabem w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP (IV stadium), u których doszło do progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie.
- 1 randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy (LUME-Lung 1; NCT00805194) dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem u pacjentów z zaawansowanym NDRP, u których doszło po progresji choroby po chemioterapii pierwszego rzutu.

Docetaksel w monoterapii

Badanie REVEL (NCT01168973) było randomizowanym podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym, badaniem klinicznym III fazy, w którym oceniano docetaksel stosowany w skojarzeniu z ramucyrumabem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej docetaksel w skojarzeniu placebo. Populację stanowili dorośli pacjenci z potwierdzonym patomorfologicznie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IV stadium zaawansowania, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu jednego schematu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (z zastosowaniem bewacyzymabu lub leczenia podtrzymującego lub bez nich). Badanie przeprowadzono w 26 krajach. Do badania włączono łącznie 1 253 pacjentów.

W wyniku randomizacji pacjenci zostali losowo przydzieleni (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej dożylnie docetaksel w dawce 75mg/m^2 wraz z dożylnym ramucyrumabem w dawce 10mg/kg (grupa z ramucyrumabem) lub dożylnie docetaksel w dawce 75mg/m^2 wraz z placebo (grupa kontrolna) w 1. dniu 21-dniowego cyklu. Pacjenci otrzymywali cykle leczenia do momentu potwierdzonej radiologicznie progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody lub zgonu. Niezależny komitet monitorujący dane dokonywał okresowych przeglądów danych dotyczących bezpieczeństwa i 11 maja 2012 r. zalecił, aby nowi pacjenci włączani do badania w Azji Wschodniej otrzymywali docetaksel w dawce 60mg/m^2 zamiast 75mg/m^2. Stosowanie czynników stymulujących kolonię (ang. *colony-stimulating factor*) czynników stymulujących erytropoezę (ang. *erythroid-stimulating factor*) było dozwolone według uznania badacza.

W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, dozwolone były maksymalnie dwie redukcje dawki ramucyrumabu. Redukcja dawki docetakselu odbywała się zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego. Pacjenci, którzy przerwali terapię skojarzoną z powodu działań niepożądanych związanych z ramucyrumabem

lub docetakselem, mogli kontynuować leczenie w monoterapii. Sposób leczenia po zakończeniu udziału w badaniu pozostawiono do decyzji lekarzy prowadzących (badaczy).

Docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem

Badanie LUME-Lung 1 (NCT00805194) było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym, badaniem klinicznym III fazy, w którym oceniano docetaksel stosowany w skojarzeniu z nintedanibem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej docetaksel w skojarzeniu placebo. Populację stanowili dorośli pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym nawracającym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IIIB/IV stadium (wszystkie histologie), którzy wcześniej otrzymali jeden schemat chemioterapii. Badanie przeprowadzono w 27 krajach (w tym w 23 krajach europesjkich). Do badania włączono łącznie 1 314 pacjentów.

W wyniku randomizacji pacjenci zostali losowo przydzieleni (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej dożylnie docetaksel w dawce 75mg/m^2 wraz z doustnym nintedanibem w dawce 200 mg dwa razy dziennie lub dożylnie docetaksel w dawce 75mg/m^2 wraz z placebo (grupa kontrolna) w dniach 2–21, co 3 tygodnie. Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych lub postępu choroby. Pacjenci przyjmowali doustnie kortykosteroidy przez 3 dni, zaczynając dzień przed infuzją docetakselu.

W przypadku powiązanych działań niepożądanych dozwolone były maksymalnie dwie redukcje dawki nintedanibu, najpierw do 150 mg dwa razy dziennie, a następnie do 100 mg dwa razy dziennie. Dozwolone były redukcje dawki docetakselu, zgodnie z zaleceniami w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Pacjenci, którzy byli zmuszeni przerwać terapię skojarzoną z powodu działań niepożądanych związanych z docetakselem, mogli kontynuować monoterapię nintedanibem lub placebo, jeśli ukończyli co najmniej cztery cykle terapii skojarzonej. Pacjenci z nieakceptowalnymi działaniami niepożądanymi związanymi z nintedanibem mogli kontynuować monoterapię docetakselem w standardowej dawce.

Charakterystykę badania REVEL dla docetakselu w monoterapii i badania LUME-Lung 1 dla docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem przedstawiono w Tab. 73 i Tab. 74.

Tab. 73 Charakterystyka badań pierwotnych dla docetakselu w monoterapii i w skojarzeniu z nintedanibem, włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *METex14*.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
REVEL (NCT01168973)	231 ośrodków w 26 krajach, w tym w Polsce	1 253	Mediana czasu leczenia 15,0 tygodnia (IQR: 6,1-26,6) dla grupy z ramucirumabem oraz 12,0 tygodnia (IQR: 6,0-21,0) dla grupy z placebo.	Dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP (IV stadium), u których doszło do progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie	Docetaksel (75 mg/m^2) w skojarzeniu z ramucyrumabem (10 mg/kg), dożylnie, n=628	Docetaksel (75 mg/m^2) w skojarzeniu z placebo, n=625	884/1 253 (70,6%) pacjentów na dzień 03.12.2013 r.	RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane, faza III
LUME Lung-1 (NCT00805194)	211 ośrodków w 27 krajach, w tym w 23 krajach europejskich	1 314	Mediana czasu leczenia 3,4 miesiąca (IQR: 1,4-6,2) dla grupy skojarzonej z nintedanibem oraz 2,8 miesiąca (IQR: 1,4-5,4) dla grupy z placebo. Mediana liczby podanych terapii docetakselem wynosiła 4 (IQR: 2-6) w obu grupach.	Dorośli pacjenci z nawracającym NDRP (IIB lub IV stadium), u których doszło do progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie.	Docetaksel (75 mg/m^2) w skojarzeniu z nintedanibem (200 mg dwa razy dziennie), dożylnie, n=655	Docetaksel (75 mg/m^2) w skojarzeniu z placebo, n=659	1 296/1 314 (98,9%) pacjentów na dzień 15.02.2013 r.	RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane, faza III

NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca.

Tab. 74 Charakterystyka badań pierwotnych dla docetakselu w monoterapii i w skojarzeniu z nintedanibem, włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *METex14*– cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
REVEL (NCT01168973)	IIA	Opisane	Tak	*superiority*	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: zmodyfikowana ITT	Brak informacji
LUME Lung-1 (NCT00805194)	IIA	Opisane	Tak	*superiority*	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: zmodyfikowana ITT	Brak informacji

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)

8.17.4 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg *Cochrane Collaboration*. Wykorzystano wersję 2 narzędzia *Cochrane* do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku *Cochrane* (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia *Cochrane Risk of Bias* (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2 ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

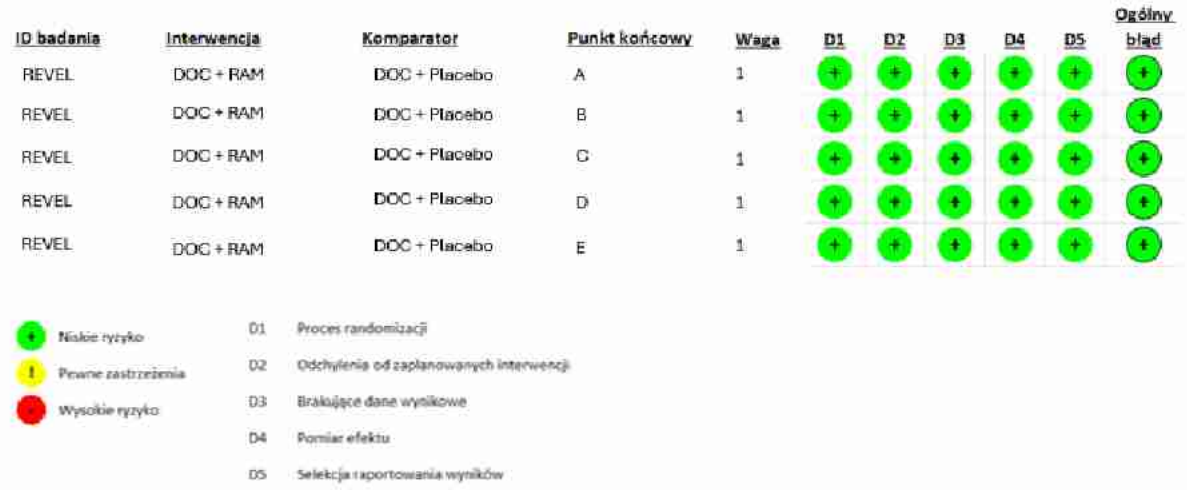
- domena 1 – proces randomizacji,
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji,
- domena 3 – brakujące dane wynikowe,
- domena 4 – pomiar efektu,
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku *Cochrane*, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe. Zarówno dla badania REVEL (NCT01168973), jak i badania LUME-Lung 1 (NCT00805194) wybrano:

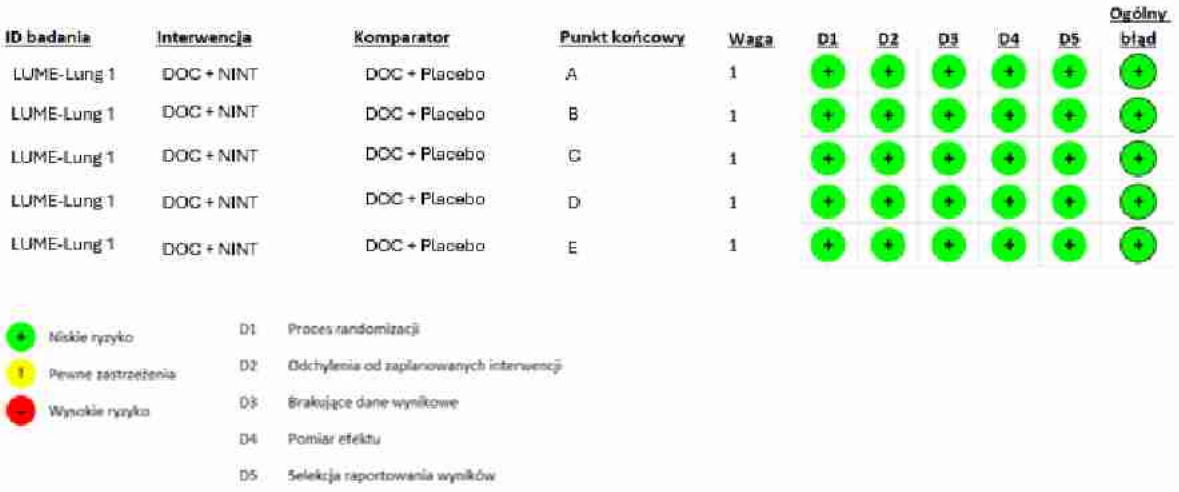
F. przeżycie całkowite (OS),
G. przeżycie wolne od progresji (PFS),
H. wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR),
I. wskaźnik kontroli choroby (DCR),
J. zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Oba badania charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich analizowanych domenach. Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie opisowej przedstawiono w aneksie 8.6. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

Ryc. 31 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane - badania REVEL.



Ryc. 32 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane - badanie LUME-Lung 1.



8.17.5 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Docetaksel w monoterapii

Głównym kryterium włączenia do badania było histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego, zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w IV stadium zaawansowania i postępu choroby w trakcie lub po zakończeniu jednego schematu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (z zastosowaniem bewacyzymabu lub leczenia podtrzymującego lub bez nich). Włączono również pacjentów z chorobą nawrotową, którzy otrzymali leczenie uzupełniające (adjuwantowe), przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub chemioradioterapię z powodu choroby miejscowo zaawansowanej, jeśli progresja nastąpiła w ciągu 6. miesięcy od zakończenia leczenia opartego na platynie lub progresja nastąpiła po upływie ponad 6. miesięcy od zakończenia terapii oraz w trakcie lub po jednym kolejnym schemacie chemioterapii opartej na platynie. Pacjenci kwalifikowali się do włączenia, jeśli posiadali mierzalną postać choroby (zdefiniowaną według kryteriów RECIST wersja 1.1) oraz stan sprawności według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) wynoszący 0 lub 1.

Z badania wykluczono pacjentów, których jedynym dotychczasowym leczeniem choroby zaawansowanej lub rozsianej była monoterapia inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*). Inne kluczowe kryteria wykluczenia obejmowały:

- zajęcie dużych naczyń krwionośnych,
- obecność jam wewnątrz guza (kawitacja wewnątrznowotworowa),
- źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze,
- perforację przewodu pokarmowego lub przetoki,
- incydent zakrzepowo-zatorowy w naczyniach tętniczych w ciągu 6. miesięcy przed randomizacją,
- masywne krwioplucie w ciągu 2. miesięcy,
- krwawienie z przewodu pokarmowego o 3-4 stopniu nasilenia (według klasyfikacji NCI-CTCAE, wersja 4.0) w ciągu. 3 miesięcy.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 75 Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego dla docetakselu w monoterapii, zakwalifikowanego do analizy (Garon 2014).

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
REVEL (NCT01168973)	• Progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu jednego schematu chemioterapii pierwszej linii opartej na pochodnych platyny (z leczeniem podtrzymującym lub bez). • Dopuszczalne wcześniejsze stosowanie bewacyzumabu w pierwszej linii i/lub jako leczenia podtrzymującego.	• Progresja choroby po więcej niż jednym wcześniejszym schemacie chemioterapii. • Uczestnicy, których jedynym wcześniejszym leczeniem był inhibitor kinazy tyrozynowej. • Guz uczestnika w całości lub w części zawiera komponentę drobnokomórkowego raka płuca. • Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 28. dni przed randomizacją lub założenie pod-

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP). • Choroba w IV stadium zaawansowania. • Obecność mierzalnej lub niemierzalnej postaci choroby. • Przewidywana długość życia ≥3 miesiące. • Wymagana odpowiednia wydolność narządowa, zdefiniowana jako: ○ bilirubina całkowita: mniejsza lub równa górnej granicy normy (GGN), ○ AST i ALT: ≤2,5 x GGN lub ≤5 x GGN, jeśli podwyższenie aktywności aminotransferaz wynika z obecności przerzutów do wątroby, ○ kreatynina w surowicy: ≤1,5 x GGN lub obliczony klirens kreatyniny ≥50 ml/min (według wzoru Cockcrofta-Gaulta lub równoważnego i/lub na podstawie dobowej zbiórki moczu), ○ bezwzględna liczba neutrofili (ANC) ≥1,5 x 10^3/µL, hemoglobina ≥10,0 g/dL, płytki krwi ≥100 x 10^3/µL, ○ prawidłowa czynność układu krzepnięcia zdefiniowana jako wskaźnik INR ≤1,5 lub czas protrombinowy i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji ≤1,5 x GGN, ○ uczestnik nie może mieć marskości wątroby w stopniu B (lub cięższym) według skali *Childa-Pugha* ani marskości wątroby (dowolnego stopnia), której towarzyszy historia encefalopatii wątrobowej lub klinicznie istotnego wodobrzusza wynikającego z marskości, • Białko w moczu na poziomie mniejszym lub równym 1+ w teście paskowym lub rutynowym badaniu ogólnym moczu. Jeśli test paskowy lub rutynowe badanie wykaże białkomocz na poziomie ≥ 2+, należy przeprowadzić dobową zbiórkę moczu, która musi wykazać obecność mniej niż 1000 miligramów (mg) białka, • Uczestnicy z potencjałem rozrodczym (obu płci) muszą wyrazić	skórnego portu naczyniowego (dostępu żylnego) w ciągu 7. dni przed randomizacją. Pooperacyjne powikłania krwotoczne lub powikłania w gojeniu ran po zabiegu chirurgicznym wykonanym w ciągu ostatnich 2. miesięcy. • Jednoczesne stosowanie innych terapii przeciwnowotworowych, w tym innej chemioterapii, immunoterapii, hormonoterapii, chemoembolizacji lub terapii celowanej. • Ostatnia dawka bewacyzumab musi zostać podana co najmniej 28 dni przed terminem randomizacji. • Ostatnia dawka chemioterapii cytotoksycznej musi zostać podana co najmniej 14 dni przed terminem randomizacji. • Wyklucza się uczestników z nieleczonymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. Uczestnicy z leczonymi przerzutami do mózgu kwalifikują się do badania, jeśli: ○ Są stabilni kliniczne pod względem funkcji neurologicznych. ○ Nie przyjmują sterydów po zakończeniu radioterapii klatki piersiowej/czaszki (zakończonej co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją) lub po resekcji chirurgicznej (wykonanej co najmniej 28 dni przed randomizacją). ○ W badaniu obrazowym przed rozpoczęciem leczenia (rezonans magnetyczny lub tomografia komputerowa z kontrastem) nie stwierdzono krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego w stopniu ≥1. • Potwierdzone radiologicznie dowody na naciekanie dużych naczyń krwionośnych przez nowotwór lub ich całkowite objęcie (uwięźnięcie w masie guza). • Potwierdzona radiologicznie obecność jam wewnątrz guza (kawitacja wewnątrznowotworowa). • Wywiad w kierunku niekontrolowanych wrodzonych lub nabytych zaburzeń zakrzepowych. • Przewlekłe leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub innymi lekami antyagregacyjnymi (przeciwpłytkowymi); dopuszczalne jest stosowanie aspiryny w dawkach do 325 mg na dobę. • Występowanie masywnego krwioplucia (definiowanego jako jasnoczerwona krew lub ilość ≥1/2 łyżeczki) w ciągu 2. miesięcy przed randomizacją. • Klinicznie istotna zastoinowa niewydolność serca [według klasyfikacji NYHA w stopniu II-IV] lub objawowe albo słabo kontrolowane zaburzenia rytmu serca.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	zgodę na stosowanie skutecznej metody kontroli urodzeń (metody hormonalne lub barierowe) w trakcie trwania badania oraz przez co najmniej 12. tygodni po przyjęciu ostatniej dawki leku badanego. • Wcześniejsza radioterapia jest dozwolona pod następującymi warunkami: ○ W przypadku radioterapii klatki piersiowej: od zakończenia leczenia napromienianiem do momentu randomizacji musi upłynąć co najmniej 28 dni. ○ W przypadku radioterapii celowanej lub paliatywnej: od ostatniego zabiegu napromieniania do momentu randomizacji musi upłynąć co najmniej 7 dni (pod warunkiem, że napromienianiu poddano nie więcej niż 25% całkowitej masy szpiku kostnego). ○ W przypadku radioterapii ośrodkowego układu nerwowego: od zakończenia leczenia napromienianiem do momentu randomizacji musi upłynąć co najmniej 14 dni.	• Jakikolwiek incydent zakrzepowy w naczyniach tętniczych, w tym: zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu 6. miesięcy przed randomizacją. • Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze ≥150/90 mm Hg pomimo stosowania standardowego leczenia medycznego. • Poważna lub niegojąca się rana, owrzodzenie lub złamanie kości w ciągu 28. dni przed randomizacją. • Istotne zaburzenia krzepnięcia krwi, zapalenie naczyń lub krwawienie z przewodu pokarmowego stopnia 3. lub 4. w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją. • Perforacja przewodu pokarmowego i/lub przetoki w ciągu 6. miesięcy przed randomizacją. • Niedrożność jelit, historia lub obecność chorób zapalnych jelit (takich jak choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego), rozległa resekcja jelit lub przewlekła biegunka. • Neuropatia obwodowa w stopniu ≥2 (według NCI-CTCAE, wersja 4.02). • Ciężka choroba lub stan medyczny, w tym między innymi: ○ zakażenie wirusem ludzkiego niedoboru odporności (HIV) lub schorzenia związane z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS); ○ aktywna lub niekontrolowana, istotna klinicznie infekcja; ○ ciężki ostry lub przewlekły stan medyczny bądź psychiatryczny, a także nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem leku badanego. • Znana alergia lub reakcja nadwrażliwości na którykolwiek ze składników leczenia. • Uczestniczka jest w ciąży lub karmi piersią. • Obecne lub niedawne (w ciągu 28 dni przed randomizacją) leczenie lekiem badanym lub urządzeniem medycznym, które w momencie randomizacji nie posiadało dopuszczenia do obrotu w żadnym wskazaniu, bądź też udział w innym interwencyjnym badaniu klinicznym. • Wcześniejsza terapia docetakselem.

GGN – górna granica normy; ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; ANC – bezwzględna liczba neutrofili (ang. *absolute neutrophil count*); INR – Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. *International Normalized Ratio*); HIV – wirus ludzkiego niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); AIDS – zespół nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immunodeficiency syndrome*).

Docetaksel w skojarzeniu z ninedanibem

Do badania włączano dorosłych pacjentów (≥18 lat) z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym nawrotowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IIIB/IV stopniu zaawansowania (wszystkie typy histologiczne), którzy otrzymali jedną wcześniejszą linię chemioterapii. Do udziału kwalifikowano wyłącznie pacjentów z nawrotem choroby lub niepowodzeniem jednej wcześniejszej chemioterapii pierwszej linii. W przypadku choroby nawrotowej dopuszczano jedno dodatkowe wcześniejsze leczenie w ramach terapii adjuwantowej, neoadjuwantowej lub neoadjuwantowej połączonej z adjuwantową. Kryteria kwalifikacji obejmowały stan sprawności według ECOG na poziomie 0–1 oraz obecność co najmniej jednej zmiany mierzalnej zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.0.

Z badania wykluczono pacjentów z aktywnymi przerzutami do mózgu (zdefiniowanymi jako stabilne krócej niż 4 tygodnie, bez odpowiedniego wcześniejszego leczenia radioterapią, objawowe lub wymagające leczenia lekami przeciwdrgawkowymi), a także pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali docetaksel lub inhibitory VEGFR, z wyjątkiem bewacyzumabu. Wykluczono również chorych z radiologicznymi cechami guzów jamistych lub martwiczych, guzów centralnie położonych z obrazowymi dowodami (TK lub MRI) naciekania dużych naczyń krwionośnych, a także pacjentów z niedawnym wywiadem (<3 miesięcy) klinicznie istotnego krwioplucia lub poważnego incydentu zakrzepowego bądź klinicznie istotnego dużego krwawienia w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 76 Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego dla docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, zakwalifikowanego do analizy (Reck 2014).

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
LUME Lung-1 (NCT00805194)	• Pacjent lub pacjentka w wieku 18 lat lub starszym. • Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany i/lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w IIIB lub IV stadium zaawansowania; lub nawracający NDRP. • Nawrót choroby lub niepowodzenie jednej wcześniejszej chemioterapii pierwszej linii. • Obecność co najmniej jednej zmiany nowotworowej możliwej do oceny, która nie była napromieniana w ciągu ostatnich trzech miesięcy i którą można wiarygodnie zmierzyć. • Przewidywana długość życia ≥3 miesiące. • Stan sprawności oceniany według skali ECOG na poziomie 0 lub 1. • Wyrażenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu przez pacjenta.	• Więcej niż jeden wcześniejszy schemat chemioterapii z powodu zaawansowanego i/lub przerzutowego albo nawrotowego NDRP. • Więcej niż jeden schemat chemioterapii (neoadjuwantowej, adjuwantowej lub neoadjuwantowej połączonej z adjuwantową) zastosowany przed chemioterapią pierwszej linii. • Wcześniejsze leczenie innymi inhibitorami VEGFR (z wyjątkiem bewacyzumabu) lub docetakselem z powodu NDRP. • Utrzymywanie się klinicznie istotnych toksyczności związanych z wcześniejszą chemioterapią i/lub radioterapią. • Leczenie innymi lekami badanymi, inną terapią przeciwnowotworową lub udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem terapii lub równocześnie z niniejszym badaniem. • Radioterapia (z wyjątkiem kończyn i mózgu) zastosowana w ciągu 3 miesięcy przed wykonaniem badań obrazowych wyjściowych. • Aktywne przerzuty do mózgu lub choroba opon mózgowo-rdzeniowych. • Radiologiczne cechy guzów jamistych lub martwiczych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Guzy położone centralnie z radiologicznymi cechami (TK lub MRI) naciekania dużych naczyń krwionośnych. • Wywiad klinicznie istotnego krwioplucia w ciągu ostatnich 3 miesięcy. • Leczenie przeciwzakrzepowe w dawkach terapeutycznych (z wyjątkiem heparyny w małych dawkach) lub leczenie przeciwpłytkowe. • Przebyte poważne zdarzenie zakrzepowe lub klinicznie istotne poważne krwawienie w ciągu ostatnich 6 miesięcy. • Znana wrodzona predyspozycja do krwawień lub zakrzepicy. • Istotne choroby układu sercowo-naczyniowego. • Nieprawidłowe parametry laboratoryjne istotne z punktu widzenia bezpieczeństwa; • Znaczna utrata masy ciała (>10%) w ciągu ostatnich 6 tygodni. • Aktualna neuropatia obwodowa >2 stopnia wg CTCAE, z wyjątkiem neuropatii pourazowej. • Wcześniej istniejące wodobrzusze i/lub klinicznie istotny wysięk opłucnowy. • Poważne urazy i/lub zabiegi chirurgiczne w ciągu ostatnich 10 dni przed randomizacją, z niepełnym wygojeniem ran. • Ciężkie zakażenia wymagające ogólnoustrojowej antybiotykoterapii. • Zdekompensowana cukrzyca lub inne przeciwwskazania do stosowania kortykosteroidów w dużych dawkach. • Zaburzenia lub nieprawidłowości ze strony przewodu pokarmowego, które mogłyby zaburzać wchłanianie leku badanego. • Czynne lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C i/lub B. • Poważna choroba współistniejąca, nienowotworowa lub istotne nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem leku badanego. • Pacjenci aktywni seksualnie, niechętni do stosowania medycznie akceptowalnej metody antykoncepcji w trakcie badania oraz przez co najmniej 12 miesięcy po zakończeniu aktywnej terapii. • Ciąża lub karmienie piersią. • Czynniki psychologiczne, rodzinne, socjologiczne lub geograficzne, które mogą utrudniać przestrzeganie protokołu badania i harmonogramu obserwacji. • Pacjenci niezdolni do przestrzegania protokołu badania. • Czynne nadużywanie alkoholu lub narkotyków.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Inny nowotwór w ciągu ostatnich 3 lat, z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry lub raka in situ szyjki macicy. • Jakiekolwiek przeciwwskazania do leczenia docetakselem. • Wywiad ciężkich reakcji nadwrażliwości na docetaksel lub inne leki zawierające polisorbat 80 (Tween 80). • Nadwrażliwość na nintedanib i/lub substancje pomocnicze leków badanych. • Nadwrażliwość na środki kontrastowe.

NDRP – niedrobnokomórkow rak płuca; TK – tomografia komputerowa; MR – rezonans magnetyczny.

8.17.6 Opis populacji

Docetaksel w monoterapii

Populacja badania obejmowała 1 253 pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem (n=628, populacja ITT) lub docetaksel w skojarzeniu z placebo (n=625, populacja ITT). Mediana wieku wynosiła 62 lata w grupie otrzymującej docetaksel z ramucyrumabem i 61 lat w grupie docetakselu z placebo. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (odpowiednio 67% i 56% w obu grupach terapeutycznych). Niemal wszyscy uczestnicy byli rasy białej (odpowiednio 84% i 80%) i mieli mierzalną chorobę (96% w obu grupach). Ponad 82% pacjentów w grupie leczonej docetakselem i ramucyrumabem i 77% pacjentów w grupie docetakselu w skojarzeniu z placebo posiadało historię palenia papierosów. Dominującym w populacji zakwalifikowanych pacjentów typem histologicznym był rak niepłaskonabłonkowy (odpowiednio 74% i 72%).

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania pierwotnego dla docetakselu w monoterapii (badania REVEL) przedstawiono w Tab. 77. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badań przedstawiono odpowiednio w Tab. 78.

Tab. 77 Porównanie charakterystyki pacjentów z badania pierwotnego dla docetakselu w monoterapii, zakwalifikowanego do analizy (REVEL).

Analizowana cecha	REVEL	
	Docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem, n=628	Docetaksel w skojarzeniu z placebo, n=625
Wiek, lata (zakres)	62,0 (21 - 85)	61,0 (25 - 86)
<65 lat, n (%)	391 (62%)	407 (65%)
≥65 lat	237 (38%)	218 (35%)
Płeć męska, n (%)	419 (67%)	415 (66%)
Rasa, n (%)		
Biała	526 (84%)	503 (80%)
Azjatycka	74 (12%)	86 (14%)
Ciemnoskóra	17 (3%)	16 (3%)
Inna	10 (2%)	20 (3%)
Region, n (%)		

Analizowana cecha	REVEL	
	Docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem, n=628	Docetaksel w skojarzeniu z placebo, n=625
Azja Wschodnia (Korea południowa lub Tajwan)	43 (7%)	46 (7%)
Inny	585 (93%)	579 (93%)
Historia palenia, n (%)		
Osoby kiedykolwiek palące	518 (82%)	483 (77%)
Osoby niepalące	109 (17%)	141 (23%)
Nieznane	1 (<1%)	1 (<1%)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)		
0	207 (33%)	199 (32%)
1	420 (67%)	425 (68%)
Choroba, n (%)		
Mierzalna	606 (96%)	603 (96%)
Niemierzalna	22 (4%)	22 (4%)
Histologia, n (%)		
Rak niepłaskonabłonkowy	465 (74%)	447 (72%)
Rak płaskonabłonkowy	157 (25%)	171 (27%)
Nieznana	6 (1%)	7 (1%)
Status mutacji EGFR, n (%)		
Typ dziki (ang. *wild type*)	207 (33%)	197 (32%)
Obecna mutacja	15 (2%)	18 (3%)
Nieznany lub zaginione dane	406 (65%)	410 (66%)
Najlepsza uzyskana odpowiedź na wcześniejsze leczenie chemioterapią opartą na platynie, n (%)		
CR, PR lub SD	420 (67%)	417 (67%)
PD	178 (28%)	182 (29%)
Zaginione dane	30 (5%)	26 (4%)
Wcześniejsze leczenie podtrzymujące, n (%)		
Nie	493 (79%)	482 (77%)
Tak *	135 (21%)	143 (23%)
Wcześniejsze leczenie taksanami, n (%)		
Nie	475 (76%)	476 (76%)
Tak	153 (24%)	149 (24%)
Wcześniejsze leczenie bawacyzumabem, n (%)		
Nie	540 (86%)	533 (85%)
Tak	88 (14%)	92 (15%)

* Leczenie podtrzymujące w grupie ramucyrumabu obejmowało: pemetreksed (54 pacjentów, 9%), bewacyzumab (30 pacjentów, 5%), inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR (16 pacjentów, 3%), lek badany (14 pacjentów, 2%) oraz inne (18 pacjentów, 3%). W grupie kontrolnej leczenie podtrzymujące obejmowało: pemetreksed (53 pacjentów, 9%), bewacyzumab (43 pacjentów, 7%), inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR (14 pacjentów, 2%), lek badany (22 pacjentów, 4%) oraz inne (13 pacjentów, 2%). ECOG - ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - stabilizacja choroby (ang. *stable disease*); PD - progresja choroby (ang. *progressive disease*).

W momencie przeprowadzania analizy głównej, leczenie nadal otrzymywało 11 (2%) z 628 pacjentów w grupie docetakselu w skojarzeniu z ramucyrumabem oraz 10 (2%) z 625 pacjentów w grupie kontrolnej. Zmarło 428 (68%) pacjentów w grupie docetakselu w skojarzeniu z

ramucyrumabem (mediana okresu obserwacji wyniosła 9,5 miesiąca; IQR: 4,4-14,9), podobnie jak 456 (73%) pacjentów w grupie kontrolnej (8,8 miesiąca; IQR: 3,7-13,7).

Tab. 78 Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu pierwotnym dla docetakselu w monoterapii, zakwalifikowanego do analizy (REVEL).

Parametr	REVEL	
	Docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem, n=628	Docetaksel w skojarzeniu z placebo, n=625
Nigdy nie otrzymało leczenia, n (%)	4/628 ()	4/625 ()
Otrzymało przypadkową dawkę ramucyrumabu, n (%)	-	3/635 ()
Nadal otrzymywało leczenie w momencie analizy głównej, n (%)	11/628 (2%)	10/625 (2%)
Przerwanie leczenia, n (%)	613/628 ()	611/625 ()
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)		
Progresja choroby	314/613 ()	429/611 ()
Przerwanie na wniosek pacjenta	90/613 ()	53/611 ()
Decyzja badacza	37/613 ()	19/611 ()
Zdarzenia niepożądane	94/613 ()	55/611 ()
Zgon z powodu choroby objętej badaniem	12/613 ()	14/611 ()
Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych*	30/613 ()	31/611 ()
Inne	1/613 ()	10/611 ()

Docetaksel w monoterapii

Populacja badania obejmowała 1 314 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIIB lub IV stadium zaawansowania, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem (n=655, populacja ITT) lub docetaksel w skojarzeniu z placebo (n=659, populacja ITT). Spośród 1 314 randomizowanych pacjentów, 1 307 otrzymało co najmniej jedną dawkę leku badanego i stanowili populację przeznaczoną do oceny bezpieczeństwa. Mediana wieku wynosiła 60 lat w obu grupach terapeutycznych. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (72,7% w obu grupach terapeutycznych). Niemal wszyscy uczestnicy byli rasy białej (odpowiednio 81,4% i 80,4%). Ponad 74,8% pacjentów w grupie leczonej docetakselem i nintedanibem i 75,6% pacjentów w grupie docetakselu w skojarzeniu z placebo posiadało historię palenia papierosów. Wśród pacjentów o histologii gruczolakoraka, odpowiednio 658 pacjentów oraz 555 pacjentów posiadało raka płaskonabłonkowego.

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania pierwotnego dla docetakselu w skojarzeniu z nintedaniabem (badania LUME-Lung 1) przedstawiono w Tab. 79. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badań przedstawiono odpowiednio w Tab. 80.

Tab. 79 Porównanie charakterystyki pacjentów z badania pierwotnego dla docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, zakwalifikowanego do analizy (Reck 2014).

Analizowana cecha	LUME-Lung 1	
	Docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, n=655	Docetaksel w skojarzeniu z placebo, n=659
Wiek, lata (zakres)	60 (53 - 67)	60 (54 - 66)
≥65 lat	200 (30,5%)	214 (32,5%)
Płeć męska, n (%)	476 (72,7%)	479 (72,7%)
Rasa, n (%)		
Biała	533 (81,4%)	530 (80,4%)
Azjatycka	116 (17,7%)	123 (18,7%)
Ciemnoskóra lub Afroamerykańska	4 (0,6%)	5 (0,8%)
Inna	2 (0,3%)	1 (0,2%)
Historia palenia, n (%)		
Osoby kiedykolwiek palące lub palące obecnie	490 (74,8%)	498 (75,6%)
Osoby niepalące	165 (25,2%)	161 (24,2%)
Stan sprawności wg ECOG, n (%) *		
0	187 (28,5%)	189 (28,7%)
1	467 (71,3%)	470 (71,3%)
Choroba, n (%)		
Mierzalna	606 (96%)	603 (96%)
Niemierzalna	22 (4%)	22 (4%)
Stadium zaawansowania w momencie diagnozy (UICC/AJCC), n (%) †		
Stadium <IIIB	105 (16,0%)	105 (15,9%)
Stadium IIIB	148 (22,6%)	146 (22,2%)
Stadium IV	399 (60,9%)	408 (61,9%)
Brak danych	3 (0,5%)	0 (0,0%)
Przerzuty na początku badania, n (%)	588 (89,8%)	605 (91,8%)
Przerzuty do mózgu	38 (5,8%)	38 (5,8%)
Histologia, n (%)		
Rak płaskonabłonkowy	276 (42,1%)	279 (42,3%)
Gruczolakorak	322 (49,2%)	336 (51,0%)
Rak wielkokomórkowy	25 (3,8%)	16 (2,4%)
O mieszanej histologii	4 (0,6%)	5 (0,8%)
Inne	28 (4,3%)	23 (3,5%)
Suma największych średnic zmian (mm) §	81,3 (49,0; 123,4)	75,8 (48,5; 121,0)
Miesiące od pierwszej diagnozy	8,8 (5,4; 13,6)	8,6 (5,4; 13,6)
Wcześniejsze leczenie chirurgiczne, n (%)	143 (21,8%)	142 (21,5%)
Wcześniejsza radioterapia, n (%)	191 (29,2%)	188 (28,5%)
Wcześniejsza terapia pierwszej linii, n (%) ¶	646 (98,6%)	651 (97,7%)
Terapia oparta na platynie	628 (97,2%)	636 (97,7%)
Terapia nieoparta na platynie	18 (2,8%)	15 (2,3%)

Analizowana cecha	LUME-Lung 1	
	Docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, n=655	Docetaksel w skojarzeniu z placebo, n=659
Pierwsza linia z bewacyzumabem	27 (4,1%)	23 (3,5%)
Najlepsza uzyskana odpowiedź na wcześniejsze leczenie chemioterapią opartą na platynie, n (%)		
CR	13 (2,0%)	19 (2,9%)
PR	214 (33,1%)	177 (27,2%)
SD	249 (38,5%)	249 (38,2%)
PD	127 (19,7%)	139 (21,4%)
Zaginione dane	43 (6,7%)	67 (10,3%)

† 6. edycja AJCC została użyta do oceny 709 z 1314 pacjentów (54,0%), a 7. edycja do oceny 602 z 1314 pacjentów (45,8%). ‡ Brakowało klasyfikacji histologicznej dla jednego pacjenta leczonego docetakselem z placebo; jednak podczas stratyfikacji przy użyciu systemu IVRS wskazano, że pacjent ten miał raka płaskonabłonkowego (ang. *squamous-cell carcinoma*). § Ocena zmian nowotworowych przeprowadzona przez centralną, niezależną komisję oceniającą (ang. *central independent review*). ¶ Dziewięciu pacjentów w grupie docetaksel + nintedanib oraz ośmiu pacjentów w grupie docetaksel + placebo nie otrzymało terapii pierwszej linii. ECOG – ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; UICC/AJCC – ang. *Union Internationale Contre le Cancer* / ang. *American Joint Committee on Cancers* (6. lub 7. edycja); CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*).

W momencie przeprowadzania analizy głównej, sześciu pacjentów z grupy leczonej docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem oraz pięciu z grupy stosującej docetaksel plus placebo nadal otrzymywało leczenie, albo terapię skojarzoną (jeden pacjent na grupę), albo monoterapię nintedanibem lub placebo (pozostali pacjenci). Mediana czasu leczenia nintedanibem wynosiła 3,4 miesiąca (IQR: 1,4–6,2), a przy placebo 2,8 miesiąca (IQR: 1,4–5,4). Mediana liczby podanych terapii docetakselem wynosiła cztery (IQR: 2-6) w obu grupach. Średnia intensywność dawki nintedanibu wynosiła 92,09% (SD=15,41), a placebo 94,91% (SD=11,50). Średnia intensywność dawki docetakselu wynosiła 98,33% (SD=4,22) w grupie przyjmującej nintedanib oraz 98,74% (SD=3,71) w grupie placebo. Mediana obserwacji wynosiła 7,1 miesiąca (IQR: 3,8–11,0) w momencie pierwotnej analizy PFS oraz 31,7 miesiąca (IQR: 27,8–36,1) w chwili końcowej analizy przeżycia ogólnego.

Tab. 80 Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu pierwotnym dla docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, zakwalifikowanego do analizy (Reck 2014).

Parametr	LUME-Lung 1	
	Docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, n=655	Docetaksel w skojarzeniu z placebo, n=659
Nigdy nie otrzymało leczenia, n (%)	3/655	4/659
Nadal otrzymywało leczenie w momencie analizy głównej, n (%)	6/655	5/659
Przerwanie leczenia, n (%)	646/655	650/659
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)		
Progresja choroby	404/646	435/650
Pogorszenie choroby lub przypisane działanie niepożądane (lekowi/badaniu)	64/646	70/650
Inne zdarzenia niepożądane	84/646	73/650

Parametr	LUME-Lung 1	
	Docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, n=655	Docetaksel w skojarzeniu z placebo, n=659
Nieprzestrzeganie protokołu badania	9/646	9/650
Utrata pacjenta z okresu obserwacji	5/646	5/650
Wycofanie zgody na udział w badaniu	60/646	42/650
Inne	20/644	16/650

8.17.7 Opis punktów końcowych

Docetaksel w monoterapii

Głównym, pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), definiowany czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu oraz wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR), oceniany przez badaczy zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 na początku badania, a następnie co 6 tygodni. Zdarzenia niepożądane raportowano zgodnie z klasyfikacją NCI-CTCAE.

W ramach badania oceniano także objawy zgłaszane przez pacjentów oraz jakość życia na początku badania, na końcu każdego cyklu oraz po zakończeniu terapii, używając skali LCSS (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*) oraz kwestionariusza EuroQoL (EQ-5D).

Porównanie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych z badania pierwotnego dla docetakselu w monoterapii (badania REVEL) przedstawiono w Tab. 81.

Tab. 81 Zestawienie punktów końcowych z badania pierwotnego dla docetakselu w monoterapii, zakwalifikowanego do analizy (REVEL).

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
REVEL (NCT01168973)	- przeżycie całkowite (OS), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu.	- przeżycie wolne od progresji (PFS), - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR), - wskaźnik kontroli choroby (DCR), - jakość życia oceniana na podstawie poprawy objawów w skali LCC oraz stanu zdrowia w kwestionariuszu EQ-5D, - maksymalne i minimalne stężenia w surowicy, - obecność przeciwciał, - profil bezpieczeństwa.

OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); ORR - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); LCC - ang. *Lung Cancer Symptom Scale*.

Docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem

Głównym, pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), definiowane jako czas od randomizacji do progresji lub

zgonu, oceniane na podstawie centralnej, niezależnej komisji. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu oraz PFS oceniany przez badacza, odpowiedź guza ocenianą przez centralną komisję oraz badacza, bezpieczeństwo i tolerancję leczenia. Dodatkowo do punktów wtórnych zaliczono jakość życia pacjentów raportowaną przez nich samych, poprawę kliniczną i farmakokinetykę nintedanibu.

Porównanie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych z badania pierwotnego dla docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem (badania LUME-Lung 1) przedstawiono w Tab. 82.

Tab. 82 Zestawienie punktów końcowych z badania pierwotnego dla docetakselu w skoajrzeniu z nintedanibem, zakwalifikowanego do analizy (Reck 2014).

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
LUME Lung-1 (NCT00805194	- przeżycie wolne od progresji (PFS), definiowane jako czas od randomizacji do progresji lub zgonu, oceniane przez centralną, niezależną komisję.	- przeżycie całkowite (OS), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu, - PFS oceniane przez badaczy, - odpowiedź guza ocenianą przez centralną komisję oraz badaczy, - bezpieczeństwo i tolerancję leczenia, - jakość życia pacjentów raportowaną przez nich samych, - poprawę kliniczną, - farmakokinetykę nintedanibu.

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

8.17.8 Analiza skuteczności

8.17.8.1 Docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem w porównaniu z docetakselem w skojarzeniu z placebo

Skuteczność leczenia docetakselem w skojarzeniu z ramucyrumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i progresją choroby podczas lub po jednym cyklu chemioterapii opartej na platynie, z lub bez bewacyzumabu lub terapii podtrzymującej, w porównaniu z docetakselem w skojarzeniu z placebo oceniano na podstawie randomizowanego badania klinicznego REVEL.

W ramach analizy pierwszorzędowego punktu końcowego oceniano przeżycie całkowite (OS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniono przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR).

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intent-To-Treat*, ITT) obejmującej wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do grupy eksperymentalnej lub kontrolnej. Dane dotyczące skuteczności zostały zaczerpnięte z publikacji głównej dla badania REVEL, tj. Garon 2014, abstraktu konferencyjnego Bidoli 2015, w którym zostały zawarte zaktualizowane wyniki oraz rejestru badan klinicznych (https://clinicaltrials.gov/study/NCT01168973).

W momencie analizy pierwotnej, leczenie docetakselem w skojarzeniu z ramucyrumabem wiązało się z:

- Istotną statystycznie dłuższą medianą przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z grupą kontrolną: 10,5 miesiąca (IQR 5,1-21,2) vs 9,1 miesiąca (IQR: 4,2-18,0),
- redukcją zgonu o 14% (stratyfikowany HR=0,86, 95% CI: 0,75; 0,98; p=0,023) podczas leczenia docetakselem w skojarzeniu z ramucyrumabem,
- istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z grupą kontrolną: 4,5 miesiąca (IQR: 2,3-8,3) vs 3,0 miesiąca (IQR: 1,4-6,9). Wykazano redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 24% (HR=0,76; 95% CI: 0,6; 0,86; p<0,0001),
- istotnie statystycznie zwiększoną szansą na uzyskanie odpowiedzi na leczenie w porównaniu z grupa kontrolną. Odpowiedź na leczenie (zmniejszenie się guzów) stwierdzono u 144 (22,9%) pacjentów vs 85 (13,6%) osób w grupie kontrolnej, co przełożyło się na prawie dwukrotnie wyższą szansę uzyskania odpowiedzi (OR=1,89; 95% CI: 1,41; 2,54; p<0,0001) podczas leczenia docetakselem w skojarzeniu z ramucyrumabem,
- istotnie statystycznie zwiększoną szansą na opanowanie choroby w porównaniu z grupa kontrolną. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) wynosił 64% vs 53%, co przełożyło się na wyższą szansę opanowania choroby (OR=1,60; 95% CI: 1,28; 2,01; p<0,0001) podczas leczenia docetakselem w skojarzeniu z ramucyrumabem.

Wyniki skuteczności leczenia zostały przedstawione w Tab. 83.

Tab. 83 Porównanie skuteczności docetakselu w skojarzeniu z ramucyrumabem z docetakselem w skojarzeniu z placebo w ramach badania REVEL (Garon 2014, Bidoli 2025).

Punkt końcowy	Docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem, n=628	Docetaksel w skojarzeniu z placebo, n=625
Mediana przeżycia całkowitego (OS), miesiące [95% CI]	10,5 [9,5; 11,2]	9,1 [4,2; 18,0]
	HR=0,86 [0,75; 0,98] p=0,023	
Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS), miesiące [95% CI]	4,5 [2,3; 8,3]	3,0 [1,4; 6,9]
	HR=0,76 [0,68; 0,86] p<0,0001	
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), n (%) [95% CI]	144 (22,9%)	85 (13,6%)
	OR=1,89 [1,41; 2,54], p<0,0001	
Wskaźnik kontroli choroby (DCR), n (%) [95% CI]	402 (64%)	329 (53%)
	OR=1,60 [1,28; 2,01], p<0,0001	

OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); ORR - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); HR - iloraz ryzyka (ang. *Hazard Ratio*); OR - iloraz szans (ang. *Odds Ratio*).

Mediana OS wynosiła odpowiednio 9,5 mies. vs 8,2 mies. w populacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym, 11,1 mies. vs 9,7 mies. w populacji niepłaskonabłonkowej oraz 11,2 mies. vs 9,8 mies. w podgrupie z gruczolakorakiem dla ramion docetaksel w skojarzeniu z docetakselem vs docetaksel w skojarzeniu z placebo (Bidoli 2015).

8.17.8.2 Docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem w porównaniu z docetakselem w skojarzeniu z placebo

Skuteczność leczenia docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nawracającym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (IIIB lub IV stadium zaawansowania) i progresją choroby po jednym cyklu chemioterapii opartej na platynie, w porównaniu z docetakselem w skojarzeniu z placebo oceniano na podstawie randomizowanego badania klinicznego LUME-Lung 1.

W ramach analizy pierwszorzędowego punktu końcowego oceniono przeżycie wolne od progresji (PFS), definiowane jako czas od randomizacji do progresji lub zgonu, oceniane na podstawie centralnej, niezależnej komisji oceniającej. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano PFS na podstawie oceny badacza, przeżycie całkowite (OS), odpowiedź guza, bezpieczeństwo i tolerancję a także jakość życia, poprawe kliniczną oraz farmakokinetykę nintedanibu.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intent-To-Treat*, ITT) obejmującej wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do grupy eksperymentalnej lub kontrolnej. Dane dotyczące skuteczności zostały zaczerpnięte z publikacji głównej dla badania LUME-Lung 1, tj. Reck 2014, Novello 2015 i rejestru badań klinicznych (https://clinicaltrials.gov/study/NCT00805194).

W momencie analizy pierwotnej, leczenie docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem wiązało się z:

- istotnego statystycznie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS), ocenianego przez centralną, niezależną komisję oceniającą: mediana PFS na poziomie 3,4 miesiąca (95% CI: 2,9; 3,9) w porównaniu do 2,7 miesiąca (95% CI: 2,6; 2,8) w grupie kontrolnej, co przełożyło się na redukcję progresji lub zgonu o 21% (HR=0,79; 95% CI: 0,68; 0,92; p=0,0019),
- w uprzednio zdefiniowanej populacji pacjentów z gruczolakorakiem, u których doszło do progresji w ciągu 9 miesięcy od rozpoczęcia terapii pierwszej linii, istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z grupą leczoną docetakselem + placebo: mediana 10,9 miesiąca (95% CI: 8,5; 12,6) vs 7,9 miesiąca (95% CI: 6,7; 9,1), wiążąc się z 25% redukcją ryzyka zgonu (HR=0,75; 95% CI: 0,60; 0,92, p=0,0073),
- w całej populacji pacjentów z gruczolakorakiem, istotnym wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z grupą leczoną docetakselem + placebo: mediana 12,6 miesiąca (95% CI: 10,6; 15,1) vs 10,3 miesiąca (95% CI: 8,6; 12,2), zmniejszając ryzyko zgonu o 17% (HR=0,83; 95% CI: 0,70; 0,99, p=0,0359),
- w całej populacji pacjentów niezależnie od histologii, z brakiem istotnej statystycznie różnicy w czasie przeżycia całkowitego w porównaniu z grupą kontrolną: mediana

10,1 miesiąca (95% CI: 8,8; 11,2) w porównaniu do 9,1 miesiąca (95% CI: 8,4; 10,4), co wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 6% (HR=0,94; 95% CI: 0,83; 1,05, p=0,2720) (Reck 2014).

Całkowite przeżycie po roku, u wszystkich pacjentów z gruczolakorakiem, wynosiło 52,7% (95% CI: 46,8; 57,9) w grupie z docetakselem i nintedanibem w porównaniu do 44,7% (95% CI: 38,9; 49,8) w grupie z docetakselem plus placebo; 2-letnie całkowite przeżycie wyniosło 25,7% (95% CI: 20,5; 30,2) w grupie z docetakselem i nintedanibem w porównaniu do 19,1% (95% CI: 14,4; 23,2) w grupie z docetakselem plus placebo.

Wyniki przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego podczas leczenia tepotynibem w badaniu LUME-Lung 1 zostały przedstawione w Tab. 83.

Tab. 84 Porównanie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego pomiędzy docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem a docetakselem w skojarzeniu z placebo w ramach badania LUME-Lung 1 (Reck 2014).

Punkt końcowy	Docetaksel w skojarzeniu z nintedanbem	Docetaksel w skojarzeniu z placebo
Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS), miesiące [95% CI]	3,4 [2,9; 3,9]	2,7 [2,6; 2,8]
	HR=0,79 [0,68; 0,92], p=0,0019	
Ogólna populacja pacjentów, niezależnie od histologii		
Mediana przeżycia całkowitego (OS), miesiące [95% CI]	10,1 [8,8; 11,2]	9,1 [8,4; 10,4]
	HR=0,94 [0,83; 1,05] P=0,2720	
Zdefiniowana populacja pacjentów z gruczolakorakiem, u których doszło do progresji w ciągu 9 miesięcy od rozpoczęcia terapii pierwszej linii		
Mediana przeżycia całkowitego (OS), miesiące [95% CI]	10,9 [8,5; 12,6]	7,9 [6,7; 9,1]
	HR=0,75 [0,60; 0,92], p=0,0073	
Ogólna populacja z gruczolakorakiem		
Mediana przeżycia całkowitego (OS), miesiące [95% CI]	12,6 [10,6; 15,1]	10,3 [8,6; 12,2]
	HR=0,83 [0,70; 0,99], P=0,0359	

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*).

Obiektywne odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz wskaźnik kontroli choroby (DCR) oceniane przez centralną komisję w momencie ostatecznej analizy:

- w uprzednio zdefiniowanej populacji pacjentów z gruczolakorakiem, u których doszło do progresji w ciągu 9 miesięcy od rozpoczęcia terapii pierwszej linii:
    - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) na poziomie 10/206 (4,9%) vs 3/199 (1,5%); OR=3,54 (95% CI: 1,06; 16,03, p=0,0393),

- wskaźnik kontroli choroby (DCR) na poziomie 122/206 (59,2%) vs 66/199 (33,2%); OR=2,90 (95% CI: 1,94; 4,38; p=0,0009),

- w całej populacji pacjentów z gruczolakorakiem:
  - ORR na poziomie 15/322 (4,7%) vs 12/336 (3,6%); OR=1,32 (95% CI: 0,61; 2,93, p=0,4770),
  - DCR na poziomie 194/322 (60,2%) vs 148/336 (44,0%); OR=1,93 (95% CI: 1,4; 2,64; p<0,0001),

- w całej populacji pacjentów niezależnie od histologii:
  - ORR na poziomie 29/655 (4,4%) vs 22/659 (3,3%); OR=1,34 (95% CI: 0,76; 2,39, p=0,30670),
  - DOR na poziomie 354/655 (54,0%) vs 272/659 (41,3%); OR=1,68 (95% CI: 1,35; 2,09, p<0,0001) (Reck 2014).

Odsetek obiektywnych odpowiedzi i wskaźnik kontroli choroby podczas leczenia tepotynibem w badaniu LUME-Lung 1 zostały przedstawione w Tab. 83.

Tab. 85 Porównanie odsetka obiektywnych odpowiedzi i wskaźnika kontroli choroby pomiędzy docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem a docetakselem w skojarzeniu z placebo w ramach badania LUME-Lung 1 (Reck 2014).

Punkt końcowy	Docetaksel w skojarzeniu z nintedanbem	Docetaksel w skojarzeniu z placebo
Ogólna populacja pacjentów, niezależnie od histologii		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), n (%) [95% CI]	29/655 (4,4%)	22/659 (3,3%)
	OR=1,34 [0,76; 2,39] p=0,3067	
Wskaźnik kontroli choroby (DCR), n (%) [95% CI]	354/655 (54,0%)	272/659 (41,3%)
	OR=1,68 [1,35; 2,09] p<0,0001	
Zdefiniowana populacja pacjentów z gruczolakorakiem, u których doszło do progresji w ciągu 9 miesięcy od rozpoczęcia terapii pierwszej linii		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), n (%) [95% CI]	10/206 (4,9%)	3/199 (1,5%)
	OR=3,54 [1,06; 16,03], p=0,0393	
Wskaźnik kontroli choroby (DCR), n (%) [95% CI]	122/206 (59,2%)	66/199 (33,2%)
	OR=2,90 [1,94; 4,38] p=0,0009	
Ogólna populacja z gruczolakorakiem		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), n (%) [95% CI]	15/322 (4,7%)	12/336 (3,6%)
	OR=1,32 [0,61; 2,93], p=0,4770	

Punkt końcowy	Docetaksel w skojarzeniu z nintedanbem	Docetaksel w skojarzeniu z placebo
Wskaźnik kontroli choroby (DCR), n (%) [95% CI]	194/322 (60,2%)	148/336 (44,0%)
	OR=1,93 [1,4; 2,64] p<0,0001	

ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); DCR – wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*).

Jakość życia

Wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcome*, PRO) oceniano podczas wizyty przesiewowej, w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia, w momencie zakończenia aktywnego leczenia (ang. *end of active treatment*, EOT) oraz podczas pierwszej wizyty kontrolnej. Kwestionariusze były wypełniane przez pacjentów przed spotkaniem z badaczem oraz przed przekazaniem im jakichkolwiek nowych informacji na temat stanu choroby, aby uniknąć wpływu tych informacji na udzielane odpowiedzi.

Narzędzia PRO obejmowały kwestionariusz EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 oraz ogólny kwestionariusz EuroQol, składający się ze wskaźnika użyteczności EQ-5D oraz wizualnej skali analogowej EQ-VAS. Plan analizy obejmował ocenę wpływu badanego leczenia na wcześniej określone, istotne objawy specyficzne dla raka płuca, tj. kaszel (pytanie Q1 w QLQ-LC13), duszność (wynik złożony z pytań Q3–Q5 w QLQ-LC13) oraz ból (wynik złożony z pytań Q9 i Q19 w QLQ-C30) (Novello 2015).

Ponad 80% pacjentów w całej populacji wypełniło kwestionariusze EORTC QLQ-C30/LC13 oraz EQ-5D w trakcie pierwszych 10. cykli leczenia, przy porównywalnym odsetku odpowiedzi w obu ramionach badania. Około 70% pacjentów wypełniło kwestionariusz QLQ-C30 podczas wizyty kończącej leczenie (EOT). Podobny odsetek uzyskano również w grupie pacjentów z gruczolakorakiem.

- Wyniki zgłaszane przez pacjentów na początku badania

W całej populacji średni wynik w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia na początku badania był stosunkowo wysoki, co wskazuje na umiarkowanie dobrą jakość życia, przy porównywalnych wartościach w grupie otrzymującej docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem i docetaksel w skojarzeniu z placebo (średnia 61,2, SD=19,9 vs 62,3, SD =19,9). Wyjściowe wyniki dla wcześniej zdefiniowanych, specyficznych dla raka płuca objawów będących przedmiotem zainteresowania – kaszlu (39,6 [SD=27,0] vs 35,9 [SD=26,4]), duszności (29,8 [SD=20,5] vs 28,3 [SD=20,4]) oraz bólu (27,0 [SD=26,9] vs 27,6 [SD=26,5]) – były stosunkowo niskie w obu grupach, co wskazuje na małe do umiarkowanego nasilenie tych objawów według oceny pacjentów. Podobne wyniki obserwowano w populacji chorych z gruczolakorakiem (Novello 2015).

- Wyniki zgłaszane przez pacjentów w całej populacji

W całej populacji nie stwierdzono różnic pomiędzy ramionami leczenia w czasie do pogorszenia kaszlu, duszności ani bólu. Ogólny stan zdrowia/jakość życia pacjentów był również

utrzymany w grupie otrzymującej docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem w porównaniu docetakselem z placebo. Czas do pogorszenia objawów ze strony przewodu pokarmowego – biegunki (HR=1,94; 95% CI: 1,67; 2,26), zmniejszenia apetytu (HR=1,17; 95% CI: 1,01; 1,35) oraz nudności i wymiotów (HR=1,27; 95% CI: 1,09; 1,47) – był istotnie krótszy w ramieniu otrzymującej docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem w porównaniu z placebo, co odzwierciedla większą częstość występowania tych działań niepożądanych w grupie nintedanibu, zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami.

W Tab. 86 przedstawiono czas do pogorszenia zgłaszanego przez pacjentów ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (QoL) oraz skal i pozycji objawowych w ramach badania pierwotnego zakwalifikowanego do analizy (LUME-Lung 1).

Tab. 86 Czas do pogorszenia zgłaszanego przez pacjentów ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (QoL) oraz skal i pozycji objawowych podczas stosowania docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem z docetakselem w skojarzeniu z placebo w ramach badania LUME-Lung 1 (Novello 2015).

Punkt końcowy	HR [95% CI]		
	Ogólna populacja pacjentów niezależnie od histologii	Ogólna populacja pacjentów z gruczolakorakiem	Uprzednio zdefiniowana populacja z gruczolakorakiem, u których doszło do progresji w ciągu 9 miesięcy od rozpoczęcia terapii pierwszej linii
Ogólny stan zdrowia/QoL	0,95 [0,83; 1,10]	0,86 [0,71; 1,05]	0,90 [0,69' 1,18]
Wcześniej określone objawy swoiste dla raka płuca będące przedmiotem szczególnego zainteresowania			
Kaszel	0,90 [0,77; 1,05]	0,97 [0,78; 1,20]	0,90 [0,67; 1,19]
Duszości	1,05 [0,91; 1,20]	1,04 [0,86; 1,26]	0,98 [0,77; 1,26]
Ból	0,95 [0,82; 1,09]	0,93 [0,76; 1,14]	0,80 [0,61; 1,04]

QoL - jakość życia (ang. *quality of life*).

Zgodnie z wynikami uzyskanymi w całej populacji, czas do pogorszenia (TTD) kaszlu, duszności oraz bólu u pacjentów z gruczolakorakiem nie różnił się między ramionami leczenia. Podobny schemat obserwowano u chorych z gruczolakorakiem, u których od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii upłynęło mniej niż 9 miesięcy. Odnotowano niewielką liczbową różnicę w TTD dla ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (QoL) na korzyść docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem w porównaniu z docetakselem w skojarzeniu z placebo, jednak nie osiągnęła ona istotności statystycznej. Stwierdzono niewiele istotnych różnic między grupami leczenia w zakresie czasu do pogorszenia (TTD) dla poszczególnych pytań kwestionariuszy QLQ-C30 i QLQ-LC13. Czas do pogorszenia w zakresie „bólu ramienia lub barku" oraz „oceny jakości życia" był istotnie dłuższy w grupie otrzymującej nintedanib w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z docetakselem z placebo. Natomiast TTD dla pozycji odpowiadających objawom ze strony przewodu pokarmowego – biegunce, utracie apetytu oraz nudnościom i wymiotom – był istotnie krótszy w grupie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem niż w grupie docetakselem z placebo.

8.17.9 Analiza bezpieczeństwa

8.17.9.1 Docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem w porównaniu z docetakselem w skojarzeniu z placebo

Bezpieczeństwo leczenia docetakselem w skojarzeniu z w porównaniu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i progresją choroby podczas lub po jednym cyklu chemioterapii opartej na platynie, z lub bez bewacyzumabu lub terapii podtrzymującej w porównaniu z docetakselem w skojarzeniu z placebo oceniano na podstawie randomizowanego badania klinicznego REVEL.

Ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Dane dotyczące skuteczności zostały zaczerpnięte z publikacji głównej dla badania REVEL, tj. Garon 2014.

Aż 613 (98,0%) pacjentów z grupy leczonej docetakselem w skojarzeniu z ramucyrumabem doświadczyło zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o dowolnym stopniu nasilenia, w przypadku docetakselu w skojarzeniu z placebo – TEAE o jakimkolwiek stopniu nasilenia doświadczyło 594 (95,0% pacjentów). Najczęściej występującym TEAE było zmęczenie, zmniejszony apetyt, biegunka, nudności i alopecia. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była bardzo zbliżona w obu grupach terapeutycznych (269 [43%] w grupie z ramucyrumabem vs 262 [42%] w grupie kontrolnej). W leczonej populacji uwzględnionej w analizie bezpieczeństwa, 53 pacjentów w grupie docetakselu z ramucyrumabem oraz 58 pacjentów w grupie kontrolnej zmarło w trakcie badania lub w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku badanego. Liczba zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych była bardzo zbliżona w obu grupach.

204 (33%) z 627 pacjentów leczonych ramucyrumabem w skojarzeniu z docetakselem doświadczyło zdarzenia niepożądanego skutkującego co najmniej jedną modyfikacją dawki (tj. redukcją, opóźnieniem lub pominięciem któregokolwiek z badanych leków w trakcie cyklu). W grupie otrzymującej docetaksel z placebo co najmniej jedną modyfikację dawki zastosowano u 139 (23%) z 618 pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do modyfikacji dawki w przypadku ramucyrumabu w porównaniu z placebo były: neutropenia (12% vs 9%), zmęczenie (9% vs 6%) oraz neutropenia gorączkowa (7% vs 5%).

Hematologiczne zdarzenia niepożądane o 3. lub wyższym stopniu nasielnia, występujące u co najmniej 10% pacjentów w grupie otrzymującej docetaksel z ramucyrumabem, obejmowały neutropenię, leukopenię, niedokrwistość, neutropenię gorączkową oraz trombocytopenię.

W Tab. 87 przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów lub były szczególnie istotne klinicznie, niezależnie od przyczyny podczas stosowania docetakselu w skojarzeniu z ramucyrumabem z docetakselem w skojarzeniu z placebo w ramach badania pierwotnego zakwalifikowanego do analizy (REVEL).

Tab. 87 Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów lub były szczególnie istotne klinicznie, niezależnie od przyczyny podczas stosowania docetakselu w skojarzeniu z ramucyrumabem z docetakselem w skojarzeniu z placebo w ramach badania REVEL (Garon 2014).

Punkt końcowy	Docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem		Docetaksel w skojarzeniu z placebo	
	O jakimkolwiek stopniu nasilenia	O ≥3 stopniu nasilenia	O jakimkolwiek stopniu nasilenia	O ≥3 stopniu nasilenia
Jakiekolwiek TEAE, n (%)	204/627 (98,0%)	495/628 (79,0%)	594/625 (95,0%)	444/625 (71,0%)
Zmęczenie	343/627 (55,0%)	88/627 (14,0%)	309/625 (49,0%)	65/625 (10,0%)
Zmniejszony apetyt	182/627 (29,0%)	14/627 (2,0%)	3154/625 (25,0%)	8/625 (1,0%)
Biegunka	199/627 (32,0%)	29/627 (5,0%)	171/625 (27,0%)	19/625 (3,0%)
Nudności	169/627 (27,0%)	7/627 (1,0%)	170/625 (27,0%)	9/625 (1,0%)
TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki, n (%)	204/627 (33,0%)		139/618 (23,0%)	
Ciężkie TEAE, n (%)	269/627 (43,0%)		262/618 (42,0%)	
Hematologiczne zdarzenia niepożądane, n (%)				
Neutropenia	345/627 (55,0%)	306/627 (49,0%)	284/625 (45,0%)	246/625 (39,0%)
Leukopenia	134/627 (21,0%)	86/627 (14,0%)	117/625 (19,0%)	77/625 (12,0%)
Niedokrwistość	131/627 (21,0%)	18/627 (3,0%)	174/625 (28,0%)	35/625 (6,0%)
Neutropenia gorączkowa	100/627 (16,0%)	100/627 (16,0%)	62/625 (10,0%)	62/625 (10,0%)
Trombocytopenia	84/627 (13,0%)	18/627 (3,0%)	32/625 (5,0%)	4/625 (1,0%)

TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*).

U pacjentów w grupie otrzymującej docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem odnotowano więcej zdarzeń związanych z krwawieniem lub krwotokiem dowolnego stopnia (29% vs 15%) niż w grupie kontrolnej, chociaż częstość występowania zdarzeń 3. lub wyższego stopnia nasilenia była bardzo zbliżona. Częstość występowania krwawienia z nosa o dowolnym stopniu była istotnie wyższa w grupie z docetakselu z ramucyrumabem niż w grupie kontrolnej. Zdarzenia krwotoczne z przewodu pokarmowego i układu oddechowego, w tym krwioplucie i krwotok płucny, nie różniły się między grupami. Nadciśnienie tętnicze występowało częściej w grupie otrzymującej docetaksel i ramucyrumab niż w grupie kontrolnej, przy czym w grupie z ramucyrumabem odnotowano jedno zdarzenie nadciśnienia 4. stopnia. Liczba pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją, żylne lub tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe lub niewydolność nerek, była niska i bardzo zbliżona w obu grupach. Większość zdarzeń niepożądanych poddawała się opanowaniu poprzez modyfikację dawkowania lub leczenie wspomagające.

W Tab. 88 przedstawiono zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu podczas stosowania docetakselu w skojarzeniu z ramucyrumabem z docetakselem w skojarzeniu z placebo w ramach badania pierwotnego zakwalifikowanego do analizy (REVEL).

Tab. 88 Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu podczas stosowania docetakselu w skojarzeniu z ramucyrumabem z docetakselem w skojarzeniu z placebo w ramach badania REVEL (Garon 2014).

Punkt końcowy	Docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem, n=627		Docetaksel w skojarzeniu z placebo, n=618	
	O jakimkolwiek stopniu nasilenia	O ≥3 stopniu nasilenia	O jakimkolwiek stopniu nasilenia	O ≥3 stopniu nasilenia
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu, n (%)				
Krwawienie lub krwotok	181/627 (29,0%)	15/627 (2,0%)	94/618 (15,0%)	14/618 (2,0%)
Krwawienie z nosa	116/627 (19,0%)	2/627 (<1,0%)	40/618 (6,0%)	1/618 (<1,0%)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	17/627 (3,0%)	4/627 (1,0%)	10/618 (2,0%)	2/618 (<1,0%)
Krwawienie płucne	49/627 (8,0%)	8/627 (1,0%)	46/618 (7,0%)	8/618 (1,0%)
Krwioplucie	36/627 (6,0%)	4/627 (1,0%)	32/618 (5,0%)	4/618 (1,0%)
Nadciśnienie	68/627 (11,0%)	35/627 (6,0%)	30/618 (5,0%)	13/618 (2,0%)
Reakcja związana z infuzją	23/627 (4,0%)	5/627 (1,0%)	28/618 (4,0%)	4/618 (1,0%)
Białkomocz	21/627 (3,0%)	1/627 (<1,0%)	5/618 (1,0%)	0/618 (0,0%)
Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	16/627 (3,0%)	11/627 (2,0%)	36/618 (6,0%)	18/618 (3,0%)
Niewydolność nerek	14/627 (2,0%)	3/627 (<1,0%)	14/618 (2,0%)	2/618 (<1,0%)
Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	10/627 (2,0%)	6/627 (1,0%)	13/618 (2,0%)	8/618 (1,0%)
Zastoinowa niewydolność serca	6/627 (1,0%)	5/627 (1,0%)	4/618 (1,0%)	1/618 (<1,0%)
Perforacja przewodu pokarmowego	6/627 (1,0%)	5/627 (1,0%)	2/618 (<1,0%)	2/618 (<1,0%)

8.17.9.2 Docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem w porównaniu z docetakselem w skojarzeniu z placebo

Bezpieczeństwo leczenia docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nawracającym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i progresją choroby po jednym cyklu chemioterapii opartej na platynie, w porównaniu z docetakselem w skojarzeniu z placebo oceniano na podstawie randomizowanego badania klinicznego LUME-Lung 1.

Ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Dane dotyczące skuteczności zostały zaczerpnięte z publikacji głównej dla badania LUME-Lung 1, tj. Reck 2014 i Okamoto 2015.

Zdarzenia niepożądane, które występowały częściej (o ≥5% wyższy odsetek) w grupie pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z nintedanibem w porównaniu z grupą leczoną docetakselem i placebo, obejmowały przede wszystkim biegunkę, która wystąpiła u 42,3% pacjentów (w porównaniu z 21,8% w grupie placebo), przy czym ciężkie przypadki (stopień ≥3) dotyczyły 6,6% pacjentów vs 2,6%. Częstsze były również wzrosty poziomu enzymów wątrobowych: alaninotransferazy (ALT) - 28,5% vs 8,4% (stopień ≥3: 7,8% vs 0,9%) oraz asparaginotransferazy (AST) - 22,5% vs 6,6% (stopień ≥3: 3,4% vs 0,5%). Większość tych działań niepożądanych była możliwa do opanowania poprzez leczenie wspomagające lub zmniejszenie dawki leku.

W Tab. 89 przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas stosowania docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem w porównaniu z docetakselem w skojarzeniu z placebo w ramach badania LUME-Lung 1 (Reck 2014).

Tab. 89 Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas stosowania docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem w porównaniu z docetakselem w skojarzeniu z placebo w ramach badania LUME-Lung 1 (Reck 2014).

Punkt końcowy	Docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, n=652		Docetaksel w skojarzeniu z placebo, n=655	
	Jakiegokolwiek stopnia	O 3. stopniu nasilenia	Jakiegokolwiek stopnia	O 3. stopniu nasilenia
Jakiekolwiek AE, n (%)	610/652 (93,6%)	138/652 (21,2%)	609/655 (93,0%)	139/655 (21,2%)
Biegunka	276/652 (42,3%)	39/652 (6,0%)	143/655 (21,8%)	16/655 (2,4%)
Zmniejszenie poziomu neutrofili	242/652 (37,1%)	59/652 (9,0%)	235/655 (35,9%)	57/655 (8,7%)
Zmęczenie	198/652 (30,4%)	32/652 (4,9%)	176/655 (26,9%)	21/655 (3,2%)
Wzrost poziomu ALT	186/652 (28,5%)	51/652 (7,8%)	55/655 (8,4%)	6/655 (0,9%)
Zmniejszenie poziomu białych krwinek	160/652 (24,5%)	75/652 (11,5%)	160/655 (24,4%)	73/655 (11,1%)
Nudności	158/652 (24,2%)	5/652 (0,8%)	118/655 (18,0%)	6/655 (0,9%)
Wzrost poziomu AST	147/652 (22,5%)	22/652 (3,4%)	43/655 (6,6%)	3/655 (0,5%)
Zmniejszenie apetytu	145/652 (22,2%)	7/652 (1,1%)	102/655 (15,6%)	7/655 (1,1%)
Duszności	124/652 (19,0%)	14/652 (2,1%)	110/655 (16,8%)	21/655 (3,2%)
Wymioty	110/652 (16,9%)	4/652 (0,6%)	61/655 (9,3%)	3/655 (0,5%)
Wypadanie włosów	107/652 (16,4%)	1/652 (0,2%)	119/655 (18,2%)	0/655 (0,0%)
Kaszel	99/652 (15,2%)	5/652 (0,8%)	110/655 (16,8%)	4/655 (0,6%)
Neutropenia	90/652 (13,8%)	21/652 (3,2%)	94/655 (14,4%)	19/655 (2,9%)

Punkt końcowy	Docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, n=652		Docetaksel w skojarzeniu z placebo, n=655	
	Jakiegokolwiek stopnia	O 3. stopniu nasilenia	Jakiegokolwiek stopnia	O 3. stopniu nasilenia
Gorączka	83/652 (12,7%)	3/652 (0,5%)	98/655 (15,0%)	2/655 (0,3%)
Spadek poziomu hemoglobiny	73/652 (11,2%)	7/652 (1,1%)	79/655 (12,1%)	12/655 (1,8%)
Zaparcia	35/652 (5,4%)	0/652 (0,0%)	76/655 (11,6%)	3/655 (0,5%)
Astenia	58/652 (8,9%)	13/652 (2,0%)	64/655 (9,8%)	8/655 (1,2%)
Bol w klatce piersiowej	56/652 (8,6%)	4/652 (0,6%)	62/655 (9,5%)	10/655 (1,5%)
Gorączka związana z neutropenią	48/652 (7,4%)	17/652 (2,6%)	32/655 (4,9%)	14/655 (2,1%)
Anemia	35/652 (5,4%)	5/652 (0,8%)	49/655 (7,5%)	8/655 (1,2%)
Zapalenie płuc	33/652 (5,1%)	14/652 (2,1%)	36/655 (5,5%)	14/655 (2,1%)
Niedobór potasu we krwi	27/652 (4,1%)	6/652 (0,9%)	20/655 (3,1%)	9/655 (1,4%)
Podwyższony poziom GGT	26/652 (4,0%)	10/652 (1,5%)	6/655 (0,9%)	1/655 (0,2%)
Zmniejszenie liczby leukocytów	26/652 (4,0%)	13/652 (2,0%)	34/655 (5,2%)	12/655 (1,8%)
Podwyższony poziom glukozy we krwi	24/652 (3,7%)	7/652 (1,1%)	30/655 (4,6%)	10/655 (1,5%)
Niedobór sodu we krwi	22/652 (3,4%)	12/652 (1,8%)	13/655 (2,0%)	10/655 (1,5%)
Wysięk opłucnowy	15/652 (2,3%)	5/652 (0,8%)	19/655 (2,9%)	6/655 (0,9%)
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	10/652 (1,5%)	6/652 (0,9%)	0/655 (0,0%)	0/655 (0,0%)
Jakiekolwiek poważne AE, n (%)	224/652 (34,4%)	48/652 (7,4%)	206/655 (31,5%)	58/655 (9,8%)

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*).

Spośród 42 pacjentów, którzy otrzymali leczenie skojarzone, najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane z lekiem to: neutropenia, leukopenia, zmęczenie, wypadanie włosów, zmniejszenie apetytu, wzrost aktywności enzymów wątrobowych ALT/AST, biegunka oraz wzrost γ-GT. Jedynymi działaniami niepożądanymi stopnia 4 były neutropenia i leukopenia (Okamoto 2015).

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do trwałego odstawienia badanego leku u 148 z 652 (22,7%) pacjentów w grupie stosującej docetaksel i nintedanib oraz u 142 z 655 (21,7%) pacjentów w grupie docetakselu plus placebo. Zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci

związane z postępem choroby wystąpiły odpowiednio u 72 z 652 (11,0%) i u 52 z 655 (7,9%) pacjentów. Zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci, które mogły nie być związane z postępem choroby, zgłoszono odpowiednio u 35 z 652 (5,4%) i u 25 z 655 (3,8%) pacjentów. Najczęściej występujące śmiertelne zdarzenia niepożądane niezwiązane z postępem choroby, pojawiające się u więcej niż dwóch pacjentów w obu grupach, to: sepsa (5 vs 1 pacjent), zapalenie płuc (2 vs 7 pacjentów), niewydolność oddechowa (4 vs 0 pacjentów) oraz zatorowość płucna (0 vs 3 pacjentów).

W Tab. 90 przedstawiono zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do trwałego przerwania leczenia i zgonu podczas stosowania docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem w porównaniu z docetakselem w skojarzeniu z placebo w ramach badania LUME-Lung 1 (Reck 2014).

Tab. 90 Zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do trwałego przerwania leczenia i zgonu podczas stosowania docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem w porównaniu z docetakselem w skojarzeniu z placebo w ramach badania LUME-Lung 1 (Reck 2014).

Punkt końcowy	Docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, n=652	Docetaksel w skojarzeniu z placebo, n=655
AE prowadzące do trwałego odstawienia leczenia, n (%)	148/652 (22,7%)	142/655 (21,7%)
AE prowadzące do śmierci związane z postępem choroby, n (%)	72/652 (11,0%)	52/655 (7,9%)
AE prowadzące do śmierci niezwiązane z postępem choroby, n (%)	35/652 (5,4%)	25/655 (3,8%)

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*).

8.18 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

8.18.1 Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych RECIST 1.1

Poniżej przedstawiono definicje zmian mierzalnych i niemierzalnych wg RECIST 1.1 (Tab. 91), kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych oraz definicje najlepszej ogólnej odpowiedzi na leczenie (Tab. 92, Tab. 93).

Tab. 91 Zmiany mierzalne i niemierzalne wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).

Parametr	Definicja
Zmiany mierzalne	- zmiany o wielkości ≥10 mm w badaniu tomografii komputerowej (przy grubości warstwy <5 mm), - pomiar suwmiarką ≥10 mm w badaniu klinicznym (zmiany, których nie można dokładnie zmierzyć suwmiarką, należy odnotować jako niemierzalne), - węzły chłonne ≥15 mm: zmiany mierzalne w osi krótkiej w badaniu tomografii komputerowej (przy grubości warstwy <5 mm. Pomiar początkowy i podczas obserwacji dotyczy wyłącznie osi krótkiej.
Zmiany niemierzalne	- wszystkie inne zmiany, w tym małe zmiany (najdłuższa średnica < 10 mm lub patologiczne węzły chłonne z krótszą osią ≥ 10 mm ale < 15 mm), - zmiany kostne, zapalenie opon miękkich, wodobrzusze, wysięk opłucnowy/osierdziowy, zapalenie naczyń chłonnych skóry/płuc, zapalną chorobę piersi i guzy brzuszne (nie będące w obserwacji w badaniach CT, MRI lub PET).

Tab. 92 Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych wg RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009, Kruczała 2018).

Odpowiedź na leczenie	Zmiany docelowe	Zmiany niedocelowe
Całkowita odpowiedź (ang. *complete response*, CR)	- zniknięcie wszystkich zmian będących celem leczenia, - wszelkie patologiczne węzły chłonne, niezależnie od tego, czy są to zmiany docelowe, muszą mieć redukcję w osi krótkiej do <10 mm	- zanik wszystkich zmian niedocelowych i normalizacja poziomu markera nowotworowego, - wszystkie węzły chłonne muszą mieć niepatologiczną wielkość (<10 mm oś krótka)
Częściowa odpowiedź (ang. *partial response*, PR)	- ≥30% zmniejszenie sumy średnic docelowych zmian, przyjmując jako odniesienie sumaryczną sumę średnic	- nd
Brak całkowitej odpowiedzi i/lub brak progresji (ang. *non-CR/non-PD*)	- nd	- utrzymywanie się jednej lub więcej zmian niedocelowych i/lub utrzymanie poziomu markera nowotworowego powyżej normy
Progresja choroby (ang. *progressive disease*, PD)	- ≥20% wzrost sumy średnic docelowych zmian chorobowych, przyjmując jako odniesienie najmniejszą sumę w badaniu (obejmuje sumę wyjściową, jeśli jest najmniejsza w badaniu), - oprócz względnego wzrostu o ≥20%, bezwzględny wzrost musi wynosić ≥5 mm lub pojawienie się co najmniej jednej	- pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian i/lub jednoznaczne progresja istniejących zmian nie docelowych. Jednoznaczna progresja zwykle nie powinna przebijać statusu docelowej zmiany. Musi być reprezentatywna dla ogólnej zmiany stanu choroby, a

	nowej zmiany albo jednoznaczna progresja zmian niedocelowych	nie dla pojedynczego wzrostu zmiany.
Stabilna choroba (ang. *stable disease*, SD)	- brak spełnienia kryteriów PR lub PD.	- nd

Tab. 93 Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).

Ocena odpowiedzi na leczenie zmiany docelowej	Ocena odpowiedzi na leczenie zmiany niedocelowej	Nowe zmiany	Ogólna odpowiedź*
CR	CR	Brak	**CR**
CR	Non-CR/non-PD	Brak	**PR**
CR	Nie oceniane	Brak	**PR**
PR	Non-CR/non-PD/nie oceniane	Brak	**PR**
SD	Non-CR/non-PD/nie oceniane	Brak	**SD**
PD	Jakakolwiek	Występują/brak	**PD**
Jakakolwiek	PD	Występują/brak	**PD**
Jakakolwiek	Jakakolwiek	Występują	**PD**
* W wyjątkowych okolicznościach jednoznaczna progresja w zmiana niebędących zmianami docelowymi może być uznana za progresję choroby.			

8.18.2 Skala sprawności ECOG

Tab. 94 Skala sprawności zgodnie z ECOG.

Stopień sprawności	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	zgon

8.18.3 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Poniżej zamieszczono angielską wersję ogólną kwestionariusza jakości życia pacjentów z nowotworami *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* EORTC QLQ-C30 (EORTC 1995).

ENGLISH

EORTC QLQ-C30 (version 3)

We are interested in some things about you and your health. Please answer all of the questions yourself by circling the number that best applies to you. There are no "right" or "wrong" answers. The information that you provide will remain strictly confidential.

Please fill in your initials:
Your birthdate (Day, Month, Year):
Today's date (Day, Month, Year): 31

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
1. Do you have any trouble doing strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?	1	2	3	4
2. Do you have any trouble taking a long walk?	1	2	3	4
3. Do you have any trouble taking a short walk outside of the house?	1	2	3	4
4. Do you need to stay in bed or a chair during the day?	1	2	3	4
5. Do you need help with eating, dressing, washing yourself or using the toilet?	1	2	3	4

During the past week:	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
6. Were you limited in doing either your work or other daily activities?	1	2	3	4
7. Were you limited in pursuing your hobbies or other leisure time activities?	1	2	3	4
8. Were you short of breath?	1	2	3	4
9. Have you had pain?	1	2	3	4
10. Did you need to rest?	1	2	3	4
11. Have you had trouble sleeping?	1	2	3	4
12. Have you felt weak?	1	2	3	4
13. Have you lacked appetite?	1	2	3	4
14. Have you felt nauseated?	1	2	3	4
15. Have you vomited?	1	2	3	4
16. Have you been constipated?	1	2	3	4

Please go on to the next page

SPECIMEN

ENGLISH

During the past week:	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
17. Have you had diarrhea?	1	2	3	4
18. Were you tired?	1	2	3	4
19. Did pain interfere with your daily activities?	1	2	3	4
20. Have you had difficulty in concentrating on things, like reading a newspaper or watching television?	1	2	3	4
21. Did you feel tense?	1	2	3	4
22. Did you worry?	1	2	3	4
23. Did you feel irritable?	1	2	3	4
24. Did you feel depressed?	1	2	3	4
25. Have you had difficulty remembering things?	1	2	3	4
26. Has your physical condition or medical treatment interfered with your family life?	1	2	3	4
27. Has your physical condition or medical treatment interfered with your social activities?	1	2	3	4
28. Has your physical condition or medical treatment caused you financial difficulties?	1	2	3	4

For the following questions please circle the number between 1 and 7 that best applies to you

29. How would you rate your overall health during the past week?

1	2	3	4	5	6	7
Very poor						Excellent

30. How would you rate your overall quality of life during the past week?

1	2	3	4	5	6	7
Very poor						Excellent

© Copyright 1995 EORTC Quality of Life Group. All rights reserved. Version 3.0

SPECIMEN

8.18.4 Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13

Poniżej zamieszczono angielską wersję ogólną kwestionariusza jakości życia pacjentów z nowotworami *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13* EORTC QLQ-LC13 (EORTC 1995).

EORTC QLQ - LC13

Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week. Please answer by circling the number that best applies to you.

During the past week :		**Not at All**	**A Little**	**Quite a Bit**	**Very Much**
31.	How much did you cough?	1	2	3	4
32.	Did you cough up blood?	1	2	3	4
33.	Were you short of breath when you rested?	1	2	3	4
34.	Were you short of breath when you walked?	1	2	3	4
35.	Were you short of breath when you climbed stairs?	1	2	3	4
36.	Have you had a sore mouth or tongue?	1	2	3	4
37.	Have you had trouble swallowing?	1	2	3	4
38.	Have you had tingling hands or feet?	1	2	3	4
39.	Have you had hair loss?	1	2	3	4
40.	Have you had pain in your chest?	1	2	3	4
41.	Have you had pain in your arm or shoulder?	1	2	3	4
42.	Have you had pain in other parts of your body?	1	2	3	4
	If yes, where _____				
43.	Did you take any medicine for pain?				
	1 No 2 Yes				
	If yes, how much did it help?	1	2	3	4

SPECIMEN

© QLQ-C30-LC13 Copyright 1994 EORTC Quality of life Group. All rights reserved

8.18.5 Kwestionariusz EQ-5D-5L

Under each heading, please tick the ONE box that best describes your health TODAY.

MOBILITY

I have no problems in walking about ❑
I have slight problems in walking about ❑
I have moderate problems in walking about ❑
I have severe problems in walking about ❑
I am unable to walk about ❑

SELF-CARE

I have no problems washing or dressing myself ❑
I have slight problems washing or dressing myself ❑
I have moderate problems washing or dressing myself ❑
I have severe problems washing or dressing myself ❑
I am unable to wash or dress myself ❑

USUAL ACTIVITIES *(e.g. work, study, housework, family or leisure activities)*

I have no problems doing my usual activities ❑
I have slight problems doing my usual activities ❑
I have moderate problems doing my usual activities ❑
I have severe problems doing my usual activities ❑
I am unable to do my usual activities ❑

PAIN / DISCOMFORT

I have no pain or discomfort ❑
I have slight pain or discomfort ❑
I have moderate pain or discomfort ❑
I have severe pain or discomfort ❑
I have extreme pain or discomfort ❑

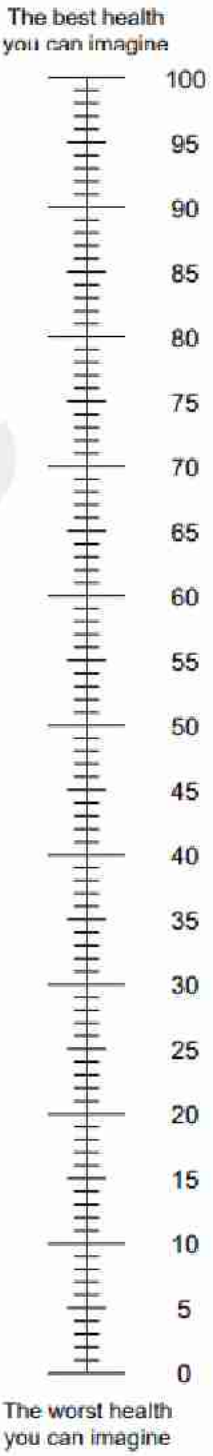
ANXIETY / DEPRESSION

I am not anxious or depressed ❑
I am slightly anxious or depressed ❑
I am moderately anxious or depressed ❑
I am severely anxious or depressed ❑
I am extremely anxious or depressed ❑

sample

- We would like to know how good or bad your health is TODAY.
- This scale is numbered from 0 to 100.
- 100 means the best health you can imagine.
  0 means the worst health you can imagine.
- Please mark an X on the scale to indicate how your health is TODAY.
- Now, write the number you marked on the scale in the box below.

YOUR HEALTH TODAY = ☐



Sample

8.18.6 Kwestionariusz LCSS

Poniżej zamieszczono angielską wersję kwestionariusza służącego do oceny wpływu raka płuca na jakość życia pacjentów (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*) (Hollen 1993).

Fig. 1. Lung Cancer Symptom Scale (LCSS): patient scale

Directions: Please place a mark along each line where it would best describe the symptoms of your lung cancer DURING THE PAST DAY.

1. How is your appetite?
   As good as it could be | _____ | As bad as it could be
2. How much fatigue do you have?
   None | _____ | As much as it could be
3. How much coughing do you have?
   None | _____ | As much as it could be
4. How much shortness of breath do you have?
   None | _____ | As much as it could be
5. How much blood do you see in your sputum?
   None | _____ | As much as it could be
6. How much pain do you have?
   None | _____ | As much as it could be
7. How bad are your symptoms from lung cancer?
   I have none | _____ | As bad as they could be
8. How much has your illness affected your ability to carry out normal activities?
   Not at all | _____ | So much that I can do nothing for myself
9. How would you rate the quality of your life today?
   Very high | _____ | Very low

Note: The Lung Cancer Symptom Scale is under ongoing development. Permission for use will be granted by the developers when the psychometric testing is complete in exchange for pertinent data related to enhancing these properties.

Fig. 2. Lung Cancer Symptom Scale (LCSS): observer scale

Directions: Direct the interview to assess lung cancer symptoms using the timeframe of DURING THE PAST DAY.

1. Loss of appetite: (Score: _____)
   - 100 *None*.
   - 75 *Mild*; occasional loss of appetite but does not interfere with food intake.
   - 50 *Moderate*; occasional loss of appetite which occasionally interferes with food intake.
   - 25 *Marked*; frequent loss of appetite which generally interferes with food intake.
   - 0 *Severe*; appetite so poor that medical intervention for feeding (intravenously or feeding tube) is needed.

2. Fatigue: (Score: _____)
   - 100 *None*.
   - 75 *Mild*; occasionally troubled by modest fatigue.
   - 50 *Moderate*; usually troubled by modest fatigue.
   - 25 *Marked*; occasionally troubled by major fatigue.
   - 0 *Severe*; usually troubled by major fatigue.

3. Cough: (Score: _____)
   - 100 *None*.
   - 75 *Mild*; present and increased over a year ago, but not bothersome; no medications needed.
   - 50 *Moderate*; bothersome; leads to SOB on occasion.
   - 25 *Marked*; bothersome; disturbs sleep and other normal functioning.
   - 0 *Severe*; nearly constant; disrupts any normal activities.

4. Dyspnoea: (Score: _____)
   - 100 *None*.
   - 75 *Mild*; noticed only with major activity (e.g. climbing more than one flight of stairs); SOB does not limit usual activities.
   - 50 *Moderate*; present when walking at normal pace; interferes with ability to carry out some usual activities.
   - 25 *Marked*; present with minimal activity; supplemental O_2 used only occasionally.
   - 0 *Severe*; supplemental O_2 required most or all of the time.

5. Haemoptysis: (Score: _____)
   - 100 *None*.
   - 75 *Mild*; blood in sputum, less frequently than daily.
   - 50 *Moderate*; blood in sputum at least daily but generally just "flecks" as part of the sputum.
   - 25 *Marked*; sputum is often purely bloody (not just flecks) on a daily basis.
   - 0 *Severe*; same as marked but blood loss by haemoptysis measurably lowering haemoglobin.

6. Pain: (Score: _____)
   - 100 *None*.
   - 75 *Mild*; present but either no medications required or only non-narcotic, non-codeine type oral agents; pain control satisfactory or reasonable.
   - 50 *Moderate*; codeine or codeine containing oral medications needed; pain control satisfactory or reasonable.
   - 25 *Marked*; narcotic oral agents are required; pain control satisfactory, or reasonable.
   - 0 *Severe*; narcotic oral medications required but pain control not satisfactory, or parenteral narcotics are required.

8.19 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 14.01.2026 rok
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2, aneks 8.16
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.1.4 Aneks 8.17.3 i 0
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1 Aneks 8.17.3
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2, Aneks 0 i 0
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2, Aneks 8.17.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1, Aneks 8.16
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.4, 4.4.2, Aneks 0 i 0
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.7.3
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

Spis rycin

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do analizy..... 31

Ryc. 2 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: zmiana w sumie największych średnic zmian nowotworowych między wartością wyjściową a najlepszym wynikiem uzyskanym podczas leczenia u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023)..... 52

Ryc. 3 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023). 54

Ryc. 4 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023)..... 56

Ryc. 5 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2023). 58

Ryc. 6 Jakość życia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: średnia zmiana względem wartości wyjściowych w zakresie wyników zgłaszanych przez pacjentów w analizie pierwotnej dla kohorty A - EORTC QLQ-LC13 (Paik 2020). 60

Ryc. 7 Jakość życia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: średnia zmiana względem wartości wyjściowych w zakresie wyników zgłaszanych przez pacjentów w analizie pierwotnej dla kohorty A - ogólny stan zdrowia w EORTC QLQ-C30. 61

Ryc. 8 Jakość życia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją METex14: wykres pudełkowy zmian względem wartości wyjściowych w poszczególnych punktach czasowych w skali EORTC QLQ-C30, dla kohorty A + C (dane Wnioskodawcy)..... 62

Ryc. 9 Jakość życia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją METex14: wykres pudełkowy zmian względem wartości wyjściowych w poszczególnych punktach czasowych w skali EQ-5D-5L, dla kohorty A + C (dane Wnioskodawcy)..... 62

Ryc. 10 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: wykres typu *swimmer* przedstawiający czas trwania leczenia i najlepszą odpowiedź na leczenie w kohortach A + C podczas analizy długoterminowej (Mazieres 2025 supplement). 64

Ryc. 11 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2025). 65

Ryc. 12 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie wolne od progresji (PFS) podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2025). 66

Ryc. 13 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie całkowite (OS) podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2025). 67

Ryc. 14 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: średnia zmiana względem wartości wyjściowej w

EORTC QLQ-C30 podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Felip 2025)..... 68

Ryc. 15 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: średnia zmiana względem wartości wyjściowej w kwestionariuszu EQ-VAS podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Felip 2025)..... 69

Ryc. 16 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie całkowite (OS) podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C, w zależności od wieku (Griesinger 2025). 76

Ryc. 17 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie całkowite (OS) podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C, w zależności od historii palenia (Griesinger 2025). 77

Ryc. 18 Analiza MAIC: wyniki modelowane przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z obserwowanymi – populacja wcześniej leczona, na tle opublikowanych badań klinicznych: tepotynib względem docetakselu w monoterapii (Batteson 2024 supplement)..... 93

Ryc. 19 Analiza MAIC: wyniki modelowane przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z obserwowanymi – populacja wcześniej leczona, na tle opublikowanych badań klinicznych: tepotynib względem docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem (Batteson 2024 supplement)..... 93

Ryc. 20 Analiza MAIC: wyniki modelowane przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z obserwowanymi – populacja wcześniej leczona, na tle danych pochodzących z warunków rzeczywistych: tepotynib względem chemioterapii (Batteson 2024 supplement)..... 94

Ryc. 21 Analiza MAIC: wyniki modelowane przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z obserwowanymi – populacja wcześniej leczona, na tle opublikowanych badań klinicznych: tepotynib względem docetakselu w monoterapii..... 96

Ryc. 22 Analiza MAIC: wyniki modelowane przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z obserwowanymi – populacja wcześniej leczona, na tle opublikowanych badań klinicznych: tepotynib względem docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem..... 96

Ryc. 23 Analiza MAIC: wyniki modelowane przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z obserwowanymi – populacja wcześniej leczona, na tle danych pochodzących z warunków rzeczywistych: tepotynib względem chemioterapii (Batteson 2024 supplement)..... 97

Ryc. 24 Rozkład przyrostowych jakościowo skorygowanych lat życia (QALY) z probabilistycznej analizy wrażliwości – tepotynib w porównaniu z docetakselem w monoterapii (Batteson 2024)..... 100

Ryc. 25 Rozkład przyrostowych jakościowo skorygowanych lat życia (QALY) z probabilistycznej analizy wrażliwości – tepotynib w porównaniu z docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem (Batteson 2024)..... 100

Ryc. 26 Liczba zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem produktem Tepmetko® zgłoszonych do bazy FAERS pomiędzy 2020 a 2026 rokiem, z podziałem na lata (FAERS data)..... 105

Ryc. 27 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane, procentowo – badanie REVEL..... 138

Ryc. 28 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane, procentowo – badanie LUME-Lung 1..... 138

Ryc. 29 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dot. docetakselu, włączonych do analizy (PRISMA)..... 159

Ryc. 30 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dot. nintedanib, włączonych do analizy (PRISMA). 160

Ryc. 31 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane – badania REVEL..... 166

Ryc. 32 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane – badanie LUME-Lung 1. 166

Spis tabel

Tab. 1 Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). 19

Tab. 2 Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego. 21

Tab. 3 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016). 24

Tab. 4 Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *METex14*. 34

Tab. 5 Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *METex14* – cd. 34

Tab. 6 Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (skala NICE). 35

Tab. 7 Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego zakwalifikowanego do analizy. 36

Tab. 8 Charakterystyka pacjentów włączonych do kohorty A i C z badania VISION, zakwalifikowanego do analizy (Mazieres 2023 supplement). 38

Tab. 9 Charakterystyka pacjentów włączonych do kohorty A i C z badania VISION, zakwalifikowanego do analizy (Mazieres 2025, Mazieres 2023 supplement) - łącznie dla obu kohort oraz w podziale na podgrupy w zależności od linii leczenia. 39

Tab. 10 Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy. 42

Tab. 11 Porównanie metodologii badania dla tepotynibu (VISION) z przyjętymi komparatorami w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją w genie *METex14*, wcześniej leczonych immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na platynie. 45

Tab. 12 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023). 50

Tab. 13 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: odsetek najlepszych odpowiedzi na leczenie (BOR) u pacjentów z kohorty A + C (dane Wnioskodawcy). 51

Tab. 14 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w drugiej linii leczenia u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023 supplement). 51

Tab. 15 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: wskaźnik kontroli choroby (DCR) u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023). 53

Tab. 16 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: wskaźnik kontroli choroby (DCR) w drugiej linii leczenia u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023 supplement). 53

Tab. 17 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023, dane Wnioskodawcy). ... 55

Tab. 18 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w drugiej linii leczenia u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023 supplement). 56

Tab. 19 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mezeries 2023)..... 57

Tab. 20 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie wolne od progresji (PFS) w drugiej linii leczenia u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023 supplement). 57

Tab. 21 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie całkowite (OS), dla kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mezeries 2023). 58

Tab. 22 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie całkowite (OS) w drugiej linii leczenia u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2023 supplement). 59

Tab. 23 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2025, Gasking 2025, Gasking 2025a). 63

Tab. 24 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2025, Gasking 2025, Gasking 2025a). 65

Tab. 25 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie wolne od progresji (PFS) podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2025, Gasking 2025, Gasking 2025a). 66

Tab. 26 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14:* przeżycie całkowite (OS) podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2025, Gasking 2025, Gasking 2025a). 67

Tab. 27 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: analiza podgrupy w zależności od obecności przerzutów do mózgu z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023 supplement). 70

Tab. 28 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: wewnątrzczaszkowy odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023 supplement). 71

Tab. 29 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: jakość życia zależna od stanu zdrowia (HRQoL) u pacjentów z kohorty A + C, w zależności od obecności przerzutów, zgodnie z oceną IRC (Reinmuth 2024). 72

Tab. 30 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C, w zależności od obecności przerzutów do mózgu (Gasking 2025b, Griesinger 2025). 73

Tab. 31 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* podczas analizy długoterminowej w podgrupie pacjentów z kohorty A + C, w zależność od sposobu wykrycia mutacji *METex14* (Gasking 2025b, Griesinger 2025)..... 74

Tab. 32 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* podczas analizy długoterminowej w podgrupach u pacjentów z kohorty A + C, w zależności od wieku (Gasking 2025b, Griesinger 2025). 75

Tab. 33 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie całkowite (OS) podczas analizy długoterminowej w podgrupach u pacjentów z kohorty A + C, w zależności od wieku (Gasking 2025b, Griesinger 2025). 76

Tab. 34 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* podczas analizy długoterminowej w podgrupach u pacjentów z kohorty A + C, w zależności od historii palenia (Gasking 2025b, Griesinger 2025)..... 77

Tab. 35 Skuteczność tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: przeżycie całkowite (OS) podczas analizy długoterminowej w podgrupach u pacjentów z kohorty A + C, w zależności od historii palenia (Gasking 2025b, Griesinger 2025)..... 78

Tab. 36 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE), u pacjentów z kohorty A + C, w zależności od sposobu biopsji (dane Wnioskodawcy)..... 80

Tab. 37 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE), u pacjentów z kohorty A + C, w podziale na klasy układów i narządów (dane Wnioskodawcy). 81

Tab. 38 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: zdarzenia niepożądane o dowolnej przyczynie (AE) i związane z leczeniem (TRAE), u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2023 supplement). 83

Tab. 39 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) występujące u ≥10% pacjentów z kohorty A + C, (Mazieres 2023 supplement)..... 84

Tab. 40 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE), u pacjentów z kohorty A + C, w zależności od sposobu biopsji (dane Wnioskodawcy)..... 84

Tab. 41 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: odsetek zgonów, u pacjentów z kohorty A + C, w zależności od sposobu biopsji (dane Wnioskodawcy). 85

Tab. 42 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do redukcji dawkowania, zgłoszone u >1% pacjentów z kohorty A + C (dane Wnioskodawcy). 86

Tab. 43 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: zdarzenia niepożądane

występujące w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do przerwania leczenia, zgłoszone u >1% pacjentów z kohorty A + C (dane Wnioskodawcy). 87

Tab. 44 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do zaprzestania leczenia, zgłoszone u >1% pacjentów z kohorty A + C (dane Wnioskodawcy). 88

Tab. 45 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: zdarzenia niepożądane o dowolnej przyczynie (AE) i związane z leczeniem (TRAE) podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2025, Gasking 2025). 89

Tab. 46 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Felip 2025). 90

Tab. 47 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do zmniejszenia dawkowania, przerwania leczenia oraz trwałego zakończenia leczenia podczas analizy długoterminowej u pacjentów z kohorty A + C (Felip 2025). 91

Tab. 48 Wybrane krzywe w scenariuszu bazowym dla każdego porównania (Batteson 2024 supplement). 92

Tab. 49 Przewidywane przez model przeżycie w porównaniu z obserwowanymi/ważonymi danymi z badania – przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania tepotynibu z schematami alternatywnymi (Batteson 2024 supplement). 94

Tab. 50 Przewidywane przez model przeżycie w porównaniu z obserwowanymi/ważonymi danymi z badania – przeżycie całkowite (OS) dla porównania tepotynibu ze schematami alternatywnymi (Batteson 2024 supplement). 97

Tab. 51 Analiza MAIC: deterministyczne wyniki bazowe – porównania parami skorygowanych o jakość lat życia (QALY) w horyzoncie życia (Batteson 2024). 99

Tab. 52 Działania niepożądane u pacjentów z NDRP z mutacjami pomijającymi *METex14*, zgłaszane w badaniu klinicznym VISION (ChPL Tepmetko). 102

Tab. 53 Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu tepotynibu, raportowanych przez WHO (stan na luty 2026, VigiBase). 105

Tab. 54 Podsumowanie skuteczności tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023). 112

Tab. 55 Podsumowanie profilu bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* z kohorty A + C, w zależności od sposobu biopsji (Mazieres 2023, dane Wnioskodawcy). 114

Tab. 56 Podsumowanie skuteczności tepotynibu w analizie długoterminowej u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023). 116

Tab. 57 Podsumowanie profilu bezpieczeństwa tepotynibu podczas analizy długoterminowej u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* z kohorty A + C (Mazieres 2025, Gasking 2025). 117

Tab. 58 Odpowiedź na leczenie tepotynibem u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* (Reale 2024). 121

Tab. 59 Profil bezpieczeństwa tepotynibu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14*: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (Reale 2024). 122

Tab. 60 Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Medline (PubMed) na dzień 14.01.2026..... 124

Tab. 61 Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Embase na dzień 14.01.2026..... 124

Tab. 62 Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Cochrane na dzień 14.01.2026..... 125

Tab. 63 Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa docetakselu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Medline (PubMed) na dzień 14.01.2026..... 126

Tab. 64 Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa docetakselu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Embase na dzień 14.01.2026. 127

Tab. 65 Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa docetakselu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Cochrane na dzień 14.01.2026. ... 128

Tab. 66 Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Medline (PubMed) na dzień 14.01.2026..... 129

Tab. 67 Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Embase na dzień 14.01.2025. 130

Tab. 68 Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Cochrane na dzień 14.01.2025. ... 131

Tab. 69 Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook'a (Cook 1997). 133

Tab. 70. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR II (AMSTAR). 133

Tab. 71 Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy – REVEL i LUME-Lung 1. 139

Tab. 72 Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (skala NICE). 141

Tab. 73 Charakterystyka badań pierwotnych dla docetakselu w monoterapii i w skojarzeniu z nintedanibem, włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *METex14*. 163

Tab. 74 Charakterystyka badań pierwotnych dla docetakselu w monoterapii i w skojarzeniu z nintedanibem, włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *METex14*– cd. 164

Tab. 75 Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego dla docetakselu w monoterapii, zakwalifikowanego do analizy (Garon 2014)..... 167

Tab. 76 Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego dla docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, zakwalifikowanego do analizy (Reck 2014)... 170

Tab. 77 Porównanie charakterystyki pacjentów z badania pierwotnego dla docetakselu w monoterapii, zakwalifikowanego do analizy (REVEL). 172

Tab. 78 Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu pierwotnym dla docetakselu w monoterapii, zakwalifikowanego do analizy (REVEL)..... 174

Tab. 79 Porównanie charakterystyki pacjentów z badania pierwotnego dla docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, zakwalifikowanego do analizy (Reck 2014). 175

Tab. 80 Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu pierwotnym dla docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, zakwalifikowanego do analizy (Reck 2014)... 176

Tab. 81 Zestawienie punktów końcowych z badania pierwotnego dla docetakselu w monoterapii, zakwalifikowanego do analizy (REVEL). 177

Tab. 82 Zestawienie punktów końcowych z badania pierwotnego dla docetakselu w skoajrzeniu z nintedanibem, zakwalifikowanego do analizy (Reck 2014). 178

Tab. 83 Porównanie skuteczności docetakselu w skojarzeniu z ramucyrumabem z docetakselem w skojarzeniu z placebo w ramach badania REVEL (Garon 2014, Bidoli 2025). 179

Tab. 84 Porównanie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego pomiędzy docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem a docetakselem w skojarzeniu z placebo w ramach badania LUME-Lung 1 (Reck 2014). 181

Tab. 85 Porównanie odsetka obiektywnych odpowiedzi i wskaźnika kontroli choroby pomiędzy docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem a docetakselem w skojarzeniu z placebo w ramach badania LUME-Lung 1 (Reck 2014). 182

Tab. 86 Czas do pogorszenia zgłaszanego przez pacjentów ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (QoL) oraz skal i pozycji objawowych podczas stosowania docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem z docetakselem w skojarzeniu z placebo w ramach badania LUME-Lung 1 (Novello 2015). 184

Tab. 87 Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów lub były szczególnie istotne klinicznie, niezależnie od przyczyny podczas stosowania docetakselu w skojarzeniu z ramucyrumabem z docetakselem w skojarzeniu z placebo w ramach badania REVEL (Garon 2014). 186

Tab. 88 Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu podczas stosowania docetakselu w skojarzeniu z ramucyrumabem z docetakselem w skojarzeniu z placebo w ramach badania REVEL (Garon 2014). 187

Tab. 89 Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas stosowania docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem w porównaniu z docetakselem w skojarzeniu z placebo w ramach badania LUME-Lung 1 (Reck 2014). 188

Tab. 90 Zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do trwałego przerwania leczenia i zgonu podczas stosowania docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem w porównaniu z docetakselem w skojarzeniu z placebo w ramach badania LUME-Lung 1 (Reck 2014). 190

Tab. 91 Zmiany mierzalne i niemierzalne wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009)..... 191

Tab. 92 Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych wg RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009, Kruczała 2018). 191

Tab. 93 Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009). 192

Tab. 94 Skala sprawności zgodnie z ECOG. 192

Bibliografia

AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
AOTMiT 2019	Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT - przegląd i opis zastosowanych metod. https://power.aotm.gov.pl/static/Materialy/9.%20Por%C3%B3wnania%20po%C5%9Brednie%20w%20analizach%20klinicznych%20ocenianych%20przez%20AOTMiT%20%E2%80%93%20przegl%C4%85d%20i%20opis%20zastosowanych%20metod.pdf [dostęp: 14.01.2026 r.]
APD Tepmetko	[redacted]. Tepotynib (Tepmetko®) w II i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją METex14. Analiza Problemu Decyzyjnego. Warszawa, 2026.
Batteson 2022	Batteson R, Hook E, Vioix H, Hatswell A. RWD51 demonstrating internal and external validity in real-world datasets: a case study in MET exon 14 (METex14) skipping non-small cell lung cancer (NSCLC) Value Health. 2022;25(12):S458.
Batteson 2024	Batteson R, Hook E, Wheat H, et al. Modelling the Effectiveness of Tepotinib in Comparison to Standard-of-Care Treatments in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harbouring METex14 Skipping in the UK. Target Oncol. 2024 Mar;19(2):191-201.
Batteson 2024 supplement	Supplement to Batteson R, Hook E, Wheat H, et al. Modelling the Effectiveness of Tepotinib in Comparison to Standard-of-Care Treatments in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harbouring METex14 Skipping in the UK. Target Oncol. 2024 Mar;19(2):191-201. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/10963552/bin/11523_2024_1038_MOESM1_ESM.pdf [dostęp: 14.01.2026 r.]
Bidoli 2015	Bidoli P, Cappuzzo F, Favaretto A, et al. Update of REVEL: A randomized, double-blind, phase III study of docetaxel (DOC) and ramucirumab (RAM; IMC-1121B) versus DOC and placebo (PL) in the second-line (2L) treatment of stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) including subgroup analysis of histology. Annals of Oncology, 2015, 26, vi74.
Cochrane Handbook	Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane http://handbook.cochrane.org/, rozdział 8.5 [dostęp: 14.01.2026 r.]
Dane Wnioskodawcy	TEPMETKO® (Tepotinib) in Advanced METex14-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Global Master Value Dossier, November 2023, version 3.0.
Drilon 2020	Drilon A, Clark JW, Weiss J, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. Nat Med 2020;26:47–51.
EPAR 2022	https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tepmetko-epar-medicine-overview_en.pdf [dostęp: 14.01.2026 r.]
FAERS data	https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 14.01.2026 r.]
Falchook 2020	Falchook GS, Kurzrock R, Amin HM, et al. First-in-man phase I trial of the selective MET inhibitor tepotinib in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res 2020;26:1237-46.
FDA 2021	https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco-burst-edition-tepmetko-tepotinib-and-ukoniq-umbralisib [dostęp: 14.01.2026 r.]
FDA 2024	https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tepotinib-metastatic-non-small-cell-lung-cancer [dostęp: 14.01.2026 r.]
FDA Label	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/214096s003lbl.pdf [dostęp: 14.01.2026 r.]

Felip 2025	Felip E, Ferrara R, Veillon E, et al. P3.12.40 Safety and Patient-Reported Outcomes with Tepotinib in Patients with METex14 Skipping NSCLC: ≥3-years Follow-Up of VISION. Presented at the World Conference on Lung Cancer (WCLC), 6–9 September, 2025, Barcelona, Spain.
Gasking 2025	Gasking S, Viteri S, Felip E, et al. Treatment Sequencing of Tepotinib in Patients with MET Exon 14 (METex14) Skipping Non-Small Lung Cancer (NSCLC): Outcomes from ≥3 Years Follow-Up of the VISION Study. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2025, 21: 214.
Gasking 2025a	Gasking S, Mazieres J, Veillon R, et al. Tepotinib in PatientsWith MET Exon 14 (METex14) Skipping Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Fromthe VISION Study: ≥3-Year Follow-Up Outcomes. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2025, 21: 212.
Gasking 2025b	Gasking S, Griesinger F, Ferrara R, et al. Long-Term OutcomesWith Tepotinib for Clinically Relevant Subgroups of PatientsWith MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC in the VISION Study: A ≥3-Year Follow-Up. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2025, 21: 213-214.
Gasking 2025c	Gasking S, Felip E, Ferrara R, et al. Safety and Patient-Reported OutcomesWith Tepotinib in PatientsWith METex14 Skipping NSCLC: ≥3-Year Follow-Up of VISION. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2025, 21: 212-213.
Griesinger 2025	Griesinger F, Ferrara R, Felip E, et al. 1996P Long-term outcomes with tepotinib for clinically relevant subgroups of patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC in the VISION study: A ≥3-Year Follow-Up. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress, October 17–21, 2025, Berlin, Germany.
Garon 2014	Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet. 2014;384(9944):665–673.
Guyot 2012	Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC Med Res Methodol. 2012;12:9.
Heist 2019	Heist RS, Wolf J, Seto T, et al. Capmatinib (INC280) in METΔex14-mutated advanced NSCLC: efficacy data from the phase 2 Geometry MONO-1 study. J Thorac Oncol 2019;14(11): Suppl 1:S1126.abstract.
Mazieres 2023	Mazieres J, Paik PK, Garassino MC, et al. Tepotinib treatment in patients with MET exon 14–skipping non–small cell lung cancer: long-term follow-up of the VISION phase 2 nonrandomized clinical trial. JAMA Oncology. Published online June 4, 2023.
Mazieres 2023 supplement	Supplemental Online Content to Mazieres J, Paik PK, Garassino MC, et al. Tepotinib treatment in patients with MET exon 14–skipping non–small cell lung cancer: long-term follow-up of the VISION phase 2 nonrandomized clinical trial. JAMA Oncology. Published online June 4, 2023.
Mazieres 2025	Mazieres J, Veillon R, Cortot A, et al. 81P: Tepotinib in patients (pts) with METexon 14 (METex14) skipping non-small cell lung cancer (NSCLC) from the VISION study: ≥3-year follow-up outcomes. 2025, 20: S59-S60.
NCT02864992	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02864992#study-plan [dostęp: 14.01.2026 r.]
NCT01168973	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01168973#study-plan [dostęp: 14.01.2026 r.]
NCT00805194	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00805194#study-plan [dostęp: 14.01.2026 r.]
NICE 2013	National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal 2013. https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781 [dostęp: 14.01.2026 r.]

NICE 2015	National Institute of Health and Care Excellence (NICE). TA347: nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer 2015. https://www.nice.org.uk/guidance/ta347 [dostęp: 14.01.2026 r.]
NICE 2024	National Institute of Health and Care Excellence (NICE). TA789: tepotinib for treating advanced non-small-cell lung cancer with MET gene alterations 2022. https://www.nice.org.uk/guidance/ta789 [dostęp: 14.01.2026 r.]
Novello 2015	Novello S, Kaiser R, Mellemgaard A, et al; LUME-Lung 1 Study Group. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. Eur J Cancer. 2015 Feb;51(3):317-26.
Okamoto 2015	Okamoto I, Miyazaki M, Takeda M, et al. Tolerability of nintedanib (BIBF 1120) in combination with docetaxel: a phase 1 study in Japanese patients with previously treated non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2015 Feb;10(2):346-52.
Paik 2020	Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. N Engl J Med. 2020 Sep 3;383(10):931-943.
Reale 2024	Reale ML, Passiglia F, Cappuzzo F, et al. MET exon 14 skipping mutations in non-small-cell lung cancer: real-world data from the Italian biomarker ATLAS database. ESMO Open. 2024 Sep;9(9):103680.
Reck 2014	Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, et al; LUME-Lung 1 Study Group. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014 Feb;15(2):143-55.
RMP 2022	https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/tepmetko-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf [dostęp: 14.01.2026 r.]
Rothenstein 2014	Rothenstein JM, Letarte N. Managing treatment-related adverse events associated with Alk inhibitors. Curr Oncol 2014;21:19–26.
Skala NICE	Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2 [dostęp: 14.01.2026 r.]
Smit 2022	Smit EF, Garassino MC, Felip E, et al. Tepotinib outcomes according to prior therapies in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. Annals of Oncology 2022, 33: S1002-S1003.
Reinmuth 2024	Reinmuth N, Mazieres J, Popat S, et al. Health-related quality of life (HRQoL) with tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain, liver, adrenal, or bone metastases in the phase II VISION trial. Journal of Clinical Oncology 2024, 42(16).
van Hout 2012	van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value Health. 2012;15(5):708–715.
Vigibase	https://www.vigiaccess.org/ [dostęp: 14.01.2026 r.]
Viteri 2023	Viteri S, Felip E, Griesinger F, et al. 1380P Treatment (Tx) sequencing with tepotinib in previously treated patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC in the VISION trial. Annals of Oncology 2023, 34: S791-S792.
Viteri 2025	Viteri S, Felip E, Smit EF, et al. 1995P Treatment (Tx) sequencing of tepotinib in patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping non-small lung cancer (NSCLC): Outcomes from ≥3 years follow-up of the VISION study. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress, October 17-21, 2025, Berlin, Germany.

Yang 2023 | Yang M, Vioix H, Hook ES, Hatswell AJ, Batteson RL, Gaumond BR, et al. Health utility analysis of tepotinib in patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 skipping. Value Health. 2023;26(8):1155–1163.