

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

Odpowiedź na pismo
nr OTAD.4131.9.2026.4.KW

Warszawa, 2026

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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>

Spis treści

Spis treści.....	3
Uwaga 1.	4
Uwaga 2.	5
Uwaga 3.	12
Uwaga 4.	15
Uwaga 5.	17
Uwaga 6.	19
Bibliografia	31

Uwaga 1.

„Analizy, o których mowa w § 1 powinny zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji oraz wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt. 1 oraz 2 Rozporządzenia).

- a) Wyjaśnienie: W analizie klinicznej dla części wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa jako źródło podano Dane Wnioskodawcy. Nieopublikowane źródła danych należy przekazać Agencji w celu ich weryfikacji;
- b) Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet część założeń oparto o opinie ekspertów klinicznych zebrane podczas Advisory Board, zgodnie z treścią § 8 pkt. 2 Rozporządzenia, analizy muszą zawierać imiona i nazwiska autorów niepublikowanych ekspertyz i opinii.”

Odpowiedź:

- a) Dane wnioskodawcy wykorzystane do przedstawienia części wyników dot. skuteczności i bezpieczeństwa to: *TEPMETKO® (Tepotinib) in Advanced METex14-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Global Master Value Dossier, November 2023, version 3.0.*

W ramach analizy wpływu na budżet wykorzystano założenia oparte o opinie ekspertów klinicznych uzyskane podczas Advisory Board. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwaga 2.

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 1-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych.

a) Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym tepotinib w monoterapii obejmuje leczenie w drugiej i kolejnych liniach (...) po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny, co oznacza, że wcześniejsze leczenie może obejmować tylko immunoterapie lub tylko chemioterapie z platynami lub immunoterapie i chemioterapie opartą na platynach. Wnioskodawca nie uwzględnił wśród alternatywnych terapii chemioterapii i immunoterapii (aktualnie finansowane w ramach programu lekowego B.6. i możliwe do zastosowania we wnioskowanej populacji są: niwolumab, atezolizumab, tislelizumab) w zależności od leczenia zastosowanego w ramach pierwszej linii. Dodatkowo pacjenci kwalifikujący się do leczenia tepotinibem mogliby otrzymać leczenie chemioterapią nieopartą na platynie, inną niż docetaksel, tj. pemetreksed, co jest zgodne z wytycznymi PTOK, ASCO, NCI i NICE oraz inne refundowane w ramach katalogu chemioterapii (paklitaksel, gemcytabina lub winorelbina).

W związku z powyższym, pacjenci we wnioskowanym wskazaniu jako alternatywne technologie mogą otrzymać chemioterapię nieopartą na platynie (nie tylko docetaksel) lub w zależności od niepowodzenia poprzedniej terapii leczenie immunologiczne lub chemioterapię opartą na platynach (jeśli wcześniej nie było ono zastosowane). Wytyczne NCCN 2026 wskazują, że na każdym etapie leczenia NDRP z mutacją METex14 istnieje możliwość zastosowania terapii systemowej, wśród której wymieniane są leki immunoloterapeutyczne takie jak niwolumab, pembrolizumab oraz atezolizumab (w przypadku braku wcześniejszego leczenia immuno-onkologicznego) lub chemioterapia m.in. docetaksel, pemetreksed, gemcytabina (również w przypadku wcześniejszego zastosowania leczenia immuno-onkologicznego).

b) Ponadto pomimo nieuwzględnienia chemioterapii jako komparatora dla wnioskowanej technologii w analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono zestawienie wyników skuteczności tepotinibu w porównaniu z chemioterapią na podstawie pośredniego porównania z danymi rzeczywistymi”.

Uwzględnienie wymienionych wyżej technologii alternatywnych dotyczy analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet.”

Odpowiedź:

a) Wnioskowane wskazanie refundacyjne tepotinibu (Tepmetko®) w monoterapii obejmuje leczenie w drugiej i kolejnych liniach dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, przerzutowym lub nawrotowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w genie *METex14*, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny. Jest to populacja ściśle zdefiniowana klinicznie i molekularnie, o szczególnych potrzebach terapeutycznych, istotnie różniąca się od ogólnej populacji chorych na NDRP.

Należy podkreślić, że mutacja *METex14* należy do **rzadkich zaburzeń molekularnych, występujących u niewielkiego odsetka pacjentów z NDRP**. Ich częstość szacuje się na około 3-4% populacji pacjentów z NDRP, zazwyczaj przy braku innych mutacji kierujących (ang. *driver mutations*). Na podstawie przeglądu systematycznego Mazieres i wsp. (2023), mediana częstości występowania mutacji w genie *METex14* wynosiła 2,0% u pacjentów z NDRP, przy czym 2,4% w podgrupach pacjentów z gruczolakorakiem lub w podgrupach z rakiem nieplaskonabłonkowym i 1,3% w podgrupie z histologią płaskonabłonkową. W Europie częstość występowania waha się od 0,5% do 3,3% (Mazieres 2023), co czyni analizowaną populację **populacją niszową, wymagającą wysokospecjalistycznego podejścia terapeutycznego**. W praktyce oznacza to, że chorzy są diagnozowani i leczeni przede wszystkim w wyspecjalizowanych, referencyjnych ośrodkach onkologicznych dysponujących odpowiednim zapleczem diagnostycznym i terapeutycznym. W takich ośrodkach praktyka kliniczna jest ściśle zgodna z aktualnymi wytycznymi oraz oparta na racjonalnym sekwencjonowaniu terapii, co oznacza, że decyzje terapeutyczne uwzględniają nie tylko skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ale również wcześniejsze ekspozycje na określone klasy leków. W takich warunkach decyzje terapeutyczne mają charakter sekwencyjny i uwzględniają wcześniejsze leczenie, co ma kluczowe znaczenie dla właściwego wyboru komparatora.

Wybór odpowiedniego komparatora dla tepotinibu we wnioskowanym wskazaniu został przeprowadzony z uwzględnieniem pełnego spektrum dostępnych w warunkach polskich opcji terapeutycznych rekomendacji wytycznych krajowych i międzynarodowych oraz rzeczywistej praktyki klinicznej. Aktualnie pacjenci ze zdiagnozowanym rakiem płuca w Polsce mogą liczyć na finansowanie leczenia celowanego w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Proponowane kryteria kwalifikacji do leczenia interwencją wnioskowaną w ramach programu lekowego B.6 włączają pacjentów w IV stopniu zaawansowania (stadium uogólnienia) lub III stopniu z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, tj. resekcji chirurgicznej, radioterapii lub radiochemioterapii. Poniżej przedstawiono dostępność leków uwzględnionych w programie lekowym w ramach kolejnych linii leczenia.

Tab. 1 Leki w programie lekowym B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” - dostępność w ramach linii leczenia (Obwieszczenie MZ).

	I linia leczenia	II linia leczenia	III i kolejna linia leczenia
Niedrobnokomórkowy rak płuca			
Inhibitory <i>EGFR</i>	Afatynib	-	-

	I linia leczenia	II linia leczenia	III i kolejna linia leczenia
	Ozymertynib	Ozymertynib	Ozymertynib
Inhibitory <i>ALK/ROS1</i>	Kryzotynib	Kryzotynib	-
	Alektynib	Alektynib	-
	Lorlatynib	Lorlatynib*	-
	Entrektynib	Entrektynib	-
	Brygatynib	Brygatynib	-
Inhibitory PD-L1/PD-1	Pembrolizumab [^]	-	-
	Atezolizumab [^]	Atezolizumab [^]	-
	Cemiplimab [^]	-	-
	Niwolumab [^]	Niwolumab [^]	-
	Ipilimumab [^]	-	-
	Tislelizumab [^]	Tislelizumab [^]	-
Inhibitory (inne)	-	Nintedanib	-
	-	Sotorasib	-
Drobnokomórkowy rak płuca			
Inhibitory PD-L1/PD-1	Atezolizumab	-	-
	Durwalumab	-	-

* W leczeniu chorych po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitora ALK drugiej generacji; [^] dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia w drugiej i kolejnych liniach u pacjentów z aktywującą mutacją w genie *METex14*, dla których w chwili obecnej nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce żadna substancja czynna. Dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w zaawansowanym stadium, w drugiej linii leczenia, postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane, w ramach którego w Polsce obecnie dostępne są inhibitory *EGFR* (ozymertynib), inhibitory *ALK/ROS1* (kryzotynib, alektynib, lorlatynib, entrektynib, brygatynib), inhibitory PD-1/PD-L1 (atezolizumab, niwolumab, tislelizumab) oraz inne inhibitory, tj. nintedanib i sotorasib. Proponowane kryteria włączenia do programu lekowego B.6. dla chorych na NDRP z mutacjami *METex14* obejmują wykluczenie obecności mutacji w genie *EGFR* oraz rearanzacji genów *ALK*, co oznacza, że inhibitory *EGRF* i inhibitory *ALK/ROS1* nie będą stanowić komparatora dla interwencji wnioskowanej. Sotorasib jest wskazany do stosowania jedynie u pacjentów z potwierdzoną obecnością mutacji G12C w genie *KRAS*, więc także nie będzie stanowił komparatora dla interwencji wnioskowanej.

Kluczowe znaczenie dla wyboru odpowiedniego komparatora zgodnie z polskimi warunkami refundacyjnymi miało uwzględnienie opinii ekspertów klinicznych przedstawionych w ramach spotkań *Advisory Board*, podczas których jednoznacznie wskazano, że rzeczywiste decyzje terapeutyczne w analizowanej populacji są silnie determinowane przebiegiem

leczenia w pierwszej linii. Eksperci zgodnie stwierdzili, że w pierwszej linii leczenia w omawianej populacji standardem postępowania jest immunoterapia (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią), zgodnie z aktualnymi schematami finansowanymi. Oznacza to, że znaczna część pacjentów kwalifikujących się do leczenia tepotynibem w drugiej i kolejnych liniach ma już za sobą ekspozycję na leczenie immuno-onkologiczne. W związku z tym, zastosowanie inhibitorów PD-1/PD-L1 (atezolizumab, niwolumab, tislelizumab) jako komparatorów nie odzwierciedla rzeczywistej ścieżki terapeutycznej pacjentów objętych wnioskowym wskazaniem lecz stanowi scenariusz hipotetyczny, ograniczony do niewielkiej grupy pacjentów, ponieważ – zgodnie z zapisami programu lekowego B.6 – terapie te mogą być stosowane wyłącznie u chorych, którzy nie otrzymali wcześniej immunoterapii lub immunochemioterapii. Co więcej, leczenie tislelizumabem dotyczy chorych po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny. Tymczasem populacja docelowa tepotynibu w rzeczywistości obejmuje w dużej mierze pacjentów po wcześniejszym leczeniu immunoterapią lub immunochemioterapią, co w praktyce wyklucza możliwość ponownego zastosowania tych leków jako realnej opcji terapeutycznej.

Zidentyfikowane wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2025 roku nie uwzględniają sposobu postępowania u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją *METex14*. Wskazują jednak, że w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej i stanu pacjenta można rozważyć włączenie chemioterapii, leków ukierunkowanych molekularnie, immunoterapii, immunochemioterapii, paliatywnej radioterapii lub jedynie leczenia objawowego. U pacjentów w IV stopniu zaawansowania, w ramach drugiej linii leczenia, zależącej w dużej mierze od efektów wcześniejszego leczenia systemowego, zaleca się:

- zastosowanie chemioterapii u wybranych chorych bez zaburzeń genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1* i z odpowiedzią na wcześniejszą chemioterapię trwającą co najmniej 3 miesiące: docetaksel (w raku płaskonabłonkowym) lub pemetreksed (w raku gruczołowym),
- leczenie ukierunkowane molekularnie u chorych, którzy mimo obecności zaburzeń molekularnych nie otrzymali tego leczenia w pierwszej linii: ozymertynib, kryzotynib, alektynib, cerytynib, brygatynib, docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem,
- immunoterapię: pembrolizumab, atezolizumab, niwolumab,
- radioterapię paliatywną,
- leczenie objawowe (PTOK 2025).

Wytyczne jednoznacznie wskazują, że w **drugiej linii leczenia** – u pacjentów bez innych uchwytnych celów molekularnych – w **sytuacji braku możliwości zastosowania leczenia celowanego** (co ma miejsce w analizowanej populacji w Polsce), **podstawową i najbardziej ugruntowaną opcją leczenia drugiej linii pozostaje chemioterapia, w szczególności docetaksel lub pemetreksed**. Docetaksel jest w Polsce objęty refundacją w całym zakresie wskazań leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, natomiast pemetreksed można stosować w zawężonej populacji chorych. Pemetreksed stanowi obecnie jedną z opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego NDRP w populacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (tislelizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny), z rakiem niepłaskonabłonkowym i ekspresją PD-L1 $< 50\%$ (pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny),

rakiem płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny) oraz w populacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ (durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny). W Katalogu Chemioterapii pemetreksed jest zalecany do leczenia nowotworów złośliwych oskrzela i płuca w przypadku gruczolakoraka płuca lub wielkomórkowego raka płuca lub w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych (Obwieszczenie MZ). Oznacza to, że pacjenci, którzy nie mają przeciwwskazań do zastosowania pemetreksedu, prawdopodobnie przejdą leczenie z jego zastosowaniem na wcześniejszych etapach terapii, jeszcze przed możliwością kwalifikacji do terapii tepotynibem. W związku z powyższym, w realnej praktyce klinicznej oraz zgodnie z opinią ekspertów, pemetreksed jest szeroko stosowany już w pierwszej linii leczenia, co istotnie ogranicza jego wykorzystanie w kolejnych liniach. Tym samym jego rola jako komparatora w analizowanej populacji jest marginalna.

Dodatkowo należy zaznaczyć, że inne opcje chemioterapii nieopartej na platynie (gemcytabina, winorelbina, paklitaksel) mają charakter alternatywny i są stosowane głównie w szczególnych sytuacjach klinicznych (np. w przypadku istotnych przeciwwskazań lub przy gorszym stanie sprawności pacjenta), a ich skuteczność w drugiej i kolejnych liniach leczenia jest ograniczona. Nie stanowią one standardu leczenia w porównaniu do docetakselu, który pozostaje najbardziej ugruntowaną i najczęściej stosowaną opcją terapeutyczną w tej linii leczenia.

Wszystkie ze zidentyfikowanych międzynarodowych wytycznych (NCCN 2026, ASCO 2025, ESMO 2025, NICE 2024) w drugiej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecną mutacją *METex14* zalecają tepotynib lub kapmatynib jako opcje preferowane. Jednakże kluczowe znaczenie z punktu widzenia wyboru komparatora mają rekomendacje dotyczące terapii stosowanych w sytuacji braku dostępu do leczenia celowanego lub po wcześniejszym leczeniu systemowym, które w praktyce odpowiadają polskim warunkom:

- Wytyczne NCCN z 2026 roku w drugiej i kolejnych liniach leczenia NDRP, zalecają tepotynib lub kapmatynib jako opcje preferowane lub kryzotynib - w pewnych okolicznościach (NCCN 2026).
- W wytycznych NCI z 2025 roku w drugiej linii leczenia zaleca się tepotynib lub kapmatynib, chemioterapię (docetaksel, docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem, datopotamab deruxtekan, pemetreksed), immunoterapię (pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab) lub ewerolimus dla pacjentów z nieresekcyjnymi, miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi, postępującymi, dobrze zróżnicowanymi, niefunkcjonalnymi guzami neuroendokrynnymi (NCI 2025).
- Wytyczne ASCO z 2025 roku u pacjentów wcześniej leczonych terapią ukierunkowaną zalecają terapię standardową, tj. u pacjentów wcześniej leczonych immunoterapią zaleca się chemioterapię opartą na związkach platyny, natomiast u pacjentów wcześniej leczonych immunochemioterapią - docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem lub bez niego, pemetreksed lub gemcytabinę (jeśli pacjent otrzymał wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny) lub trasuzumab deruxtekan (jeśli pacjent ma nadekspresję HER2) (ASCO 2025, 2025a).

- Wytyczne ESMO z 2025 roku zalecają leczenie kapmatynibem lub tepotinibem w pierwszej i w drugiej linii leczenia po wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z immunoterapią lub bez niej (ESMO 2025).
- Leczenie pacjentów z NDRP z mutacją *METex14*, zgodnie z wytycznymi NICE z 2024 roku, jest zależne od histologii nowotworu oraz poziomu PD-L1. W przypadku płaskonabłonkowego NDRP u pacjentów leczonych immunochemioterapią zaleca się docetaksel a u pacjentów leczonych wcześniej pembrolizumabem lub atezolizumabem (tylko u pacjentów z PD-L1 powyżej 50%) - chemioterapię opartą na związkach platyny lub docetaksel. W przypadku pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z PD-L1 poniżej 50%, w drugiej i kolejnych liniach leczenia, w przypadku pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią opartą na związkach platyny lub pemetreksesem w skojarzeniu z platyną zaleca się pembrolizumab, atezolizumab, niwolumab, docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem lub docetaksel w monoterapii a u pacjentów leczonych wcześniej atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatiną i paklitaksem oraz pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny - docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem lub docetaksel w monoterapii. W przypadku pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z PD-L1 powyżej 50%, w drugiej i kolejnych liniach leczenia, w przypadku pacjentów leczonych wcześniej pembrolizumabem lub atezolizumabem zaleca się chemioterapię opartą na związkach platyny, pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatiną, docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem lub docetaksel w monoterapii, natomiast u pacjentów leczonych wcześniej pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny i pemetreksesem - docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem lub w monoterapii (NICE 2024).

Kapmatynib, wymieniany jako opcja preferowana, nie jest aktualnie refundowany w warunkach polskich, ani nie jest obecny na rynku prywatnym i nie będzie stanowił komparatora dla interwencji wnioskowanej. Pozostałe z leków, które pojawiały się na łamach międzynarodowych wytycznych tj. ramucyrumab, datopotamab deruxtekan, ewerolimus, trastuzumab deruxtekan nie są aktualnie refundowane w celu leczenia raka płuca i również nie będą stanowić komparatora dla interwencji wnioskowanej.

Należy jednoznacznie podkreślić, że mimo iż wytyczne międzynarodowe wskazują szerokie spektrum opcji terapeutycznych, to w sytuacjach klinicznych odpowiadających populacji objętej wnioskiem - tj. po wcześniejszym leczeniu immunoterapią, immunochemioterapią bądź chemioterapią opartą na związkach platyny - **najczęściej rekomendowaną i rzeczywiście stosowaną opcją pozostaje docetaksel**, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z nintedanibem. Szczególne znaczenie mają tutaj wytyczne NICE, które w sposób najbardziej pragmatyczny uwzględniają realia systemów refundacyjnych i wskazują **docetaksel jako standard postępowania w populacji bez dostępu do terapii celowanych lub po ich niepowodzeniu**. Docetaksel stanowi najbardziej ugruntowaną klinicznie opcję leczenia w drugiej i kolejnych liniach NDRP, z dobrze udokumentowaną skutecznością oraz szerokim zastosowaniem w praktyce klinicznej, co czyni go najbardziej adekwatnym punktem odniesienia w analizach porównawczych.

Biorąc pod uwagę dostępne dowody kliniczne oraz aktualną praktykę kliniczną, zarówno na arenie polskiej, jak i międzynarodowej, komparatorem dla tepotinibu w drugiej i kolejnych liniach leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w genie

METex14 powinno być stosowanie docetakselu w monoterapii bądź w skojarzeniu z nintedanibem. Jest to wybór w pełni zgodny z rzeczywistą praktyką kliniczną w Polsce, ścieżką terapeutyczną pacjentów wynikającą z wcześniejszego leczenia immunoterapią, opinią ekspertów klinicznych oraz rekomendacjami wytycznych międzynarodowych, przy jednoczesnym uwzględnieniu dostępności terapii w systemie refundacyjnym. Pozostałe opcje terapeutyczne, choć formalnie możliwe, nie odzwierciedlają dominujących scenariuszy klinicznych w analizowanej populacji lub ich zastosowanie jest znacząco ograniczone wcześniejszym leczeniem.

b) Przedstawione w analizie zestawienie wyników skuteczności tepotinibu w porównaniu z chemioterapią nie stanowi elementu głównej analizy klinicznej ani podstawy wyboru komparatorów, lecz ma charakter analizy uzupełniającej (ang. *supporting analysis*). Zastosowane porównanie pośrednie opiera się na analizie MAIC opisanej w publikacji Batteson i wsp. (2024), której celem było oszacowanie długoterminowych efektów leczenia tepotinibem względem szeroko rozumianego standardu opieki (ang. *standard of care*) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W ramach analizy MAIC „chemioterapia” nie stanowiła jednorodnego komparatora, lecz agregat różnych schematów terapeutycznych stosowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej, pochodzących z danych rejestrowych (ang. *real-world evidence*). Ze względu na ograniczoną liczebność populacji pacjentów z mutacją *METex14* w dostępnych zbiorach danych, nie było możliwe wyodrębnienie ani porównanie poszczególnych schematów leczenia jako odrębnych interwencji. W związku z tym terapie zostały pogrupowane w szerokie kategorie, tj. immunoterapia oraz chemioterapia.

W momencie przeprowadzania tej analizy nie były dostępne zatwierdzone, celowane terapie dla pacjentów z mutacją *METex14*, dlatego jako punkt odniesienia przyjęto schematy leczenia stosowane w ogólnej populacji pacjentów z NDRP, zgodnie z praktyką kliniczną w Wielkiej Brytanii. Jednocześnie w założeniach analizy MAIC znajduje się informacja o odniesieniu do opinii ekspertów klinicznych, zgodnie z którą pacjenci wcześniej leczeni w zdecydowanej większości otrzymują w kolejnych liniach leczenia chemioterapię, co wynika z faktu wcześniejszego zastosowania immunoterapii w pierwszej linii leczenia. Co kluczowe, eksperci jednoznacznie wskazali, że do najczęściej stosowanych schematów chemioterapii w tej populacji należą:

- docetaksel w monoterapii,
- docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem.

Oznacza to, że mimo zastosowania w analizie MAIC szerokiej kategorii „chemioterapia”, w praktyce klinicznej jest ona w przeważającej części reprezentowana właśnie przez te dwa schematy terapeutyczne. Tym samym wyniki uzyskane dla kategorii „chemioterapia” w analizie MAIC pozostają spójne z wyborem komparatorów przyjętym w niniejszej analizie klinicznej, a wybór docetakselu oraz docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem jako komparatorów stanowi bezpośrednie odzwierciedlenie rzeczywistej praktyki klinicznej oraz danych źródłowych wykorzystanych w analizie.

Uwaga 3.

„W analizie klinicznej nie przedstawiono wyników analizy bezpieczeństwa porównującej technologię wnioskowaną z właściwymi komparatorami (§ 4 ust. 3 pkt 6).

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego (analiza MAIC) tepotynibu z wybranymi komparatorami (docetaksel, docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem) przedstawiono jedynie wyniki porównujące skuteczność terapii. Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa dla komparatorów”.

Odpowiedź:

Przyjęta w analizie metoda MAIC - zgodnie z jej podstawowymi założeniami metodologicznymi - została zastosowana wyłącznie do punktów końcowych skuteczności (przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji), co wynika z charakterystyki dostępnych danych wejściowych oraz ograniczeń inherentnych tej metody. Metoda MAIC wymaga dostępu do szczegółowych danych na poziomie pacjenta (IPD) dla interwencji oraz danych zagregowanych dla komparatora, a także identyfikacji wspólnych zmiennych prognostycznych i predykcyjnych, które mogą wpływać na wyniki. W przypadku punktów końcowych związanych ze skutecznością takie podejście jest uzasadnione i szeroko stosowane, natomiast w odniesieniu do bezpieczeństwa istnieją istotne ograniczenia wynikające z heterogeniczności w raportowaniu zdarzeń niepożądanych oraz różnic w czasie obserwacji i ekspozycji na leczenie, które w przypadku bezpieczeństwa mają szczególnie istotne znaczenie (dla przykładu mediana okresu obserwacji w badaniu VISION dla tepotynibu wynosiła 7,5 miesiąca a w badaniu REVEL dla docetakselu - 15,0 tygodni). W konsekwencji, zgodnie z podejściem przyjętym w analizie Batteson i wsp. (2024), nie przeprowadzono porównania bezpieczeństwa przy użyciu MAIC, ponieważ takie podejście mogłoby prowadzić do obciążonych i trudnych do interpretacji wyników.

Jednocześnie wpływ zdarzeń niepożądanych został częściowo uwzględniony w analizie klinicznej i ekonomicznej poprzez implementację ich wpływu na użyteczności zdrowotne (ang. *disutilities*) w modelu oceny efektywności kosztowej. W ramach zastosowanego porównania pośredniego z wykorzystaniem metody MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*), uwzględniono komponent „zdarzenia niepożądane” jako element składowy całkowitego wyniku QALY. Oznacza to, że różnice w profilu bezpieczeństwa pomiędzy tepotynibem a komparatorami zostały odzwierciedlone pośrednio poprzez różnice w utracie użyteczności związanej z występowaniem działań niepożądanych. Należy podkreślić, że uwzględnienie zdarzeń niepożądanych w modelu QALY stanowi metodologicznie uzasadniony sposób włączenia ich wpływu do oceny technologii, gdyż:

- odzwierciedla klinicznie istotne konsekwencje działań niepożądanych dla jakości życia pacjentów,
- pozwala na integrację bezpieczeństwa i skuteczności w jednym spójnym wyniku (QALY),
- uwzględnia zarówno częstość, jak i ciężkość zdarzeń niepożądanych poprzez przypisanie im spadki użyteczności.

Podejście to nie zastępuje pełnej, bezpośredniej analizy porównawczej bezpieczeństwa w ujęciu klinicznym, lecz stanowi jej uzupełnienie na potrzeby analizy ekonomicznej. Należy

podkreślić, że profile bezpieczeństwa dla każdej z analizowanych technologii - tj. tepotynibu, docetakselu oraz docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem - zostały szczegółowo przedstawione w odrębnych rozdziałach analizy klinicznej, zgodnie z wymaganiami § 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia. W rozdziałach tych zaprezentowano dane dotyczące częstości, rodzaju oraz ciężkości zdarzeń niepożądanych na podstawie badań klinicznych, co zapewnia pełną charakterystykę profilu bezpieczeństwa każdej z ocenianych interwencji.

W związku z powyższym, w odpowiedzi na uwagę Agencji, analiza kliniczna została uzupełniona o dodatkowe, porównawcze zestawienie profili bezpieczeństwa tepotynibu oraz komparatorów (docetaksel, docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem), oparte na dostępnych danych z badań klinicznych oraz literatury, umożliwiające jakościową ocenę różnic w charakterze, częstości i ciężkości zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo należy podkreślić, że charakter toksyczności analizowanych terapii różni się istotnie:

- tepotynib, jako terapia ukierunkowana molekularnie, wiąże się głównie z działaniami niepożądanymi o charakterze przewlekłym i zazwyczaj niższym stopniu ciężkości (np. obrzęki, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych),
- docetaksel, jako klasyczna chemioterapia cytotoksyczna, charakteryzuje się istotną toksycznością hematologiczną, w tym neutropenią i gorączką neutropeniczną, stanowiącą zdarzenie potencjalnie zagrażające życiu,
- dodanie nintedanibu do docetakselu wiąże się z dalszym zwiększeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Podsumowując, brak przedstawienia ilościowej analizy porównawczej bezpieczeństwa w ramach MAIC wynika z ograniczeń metodologicznych tej metody oraz dostępności danych, a wpływ zdarzeń niepożądanych został już częściowo uwzględniony w analizie poprzez ich implementację do modelu QALY.

W celu pełnego odniesienia się do uwagi Agencji, analiza została uzupełniona o jakościowe porównanie profili bezpieczeństwa dla punktów końcowych zbieżnych w co najmniej dwóch porównywanych badaniach w najbardziej zbliżonym dostępnym okresie obserwacji:

- 32,6 miesiąca dla tepotynibu (badanie VISION),
- 15,0 tygodnia (IQR: 6,1-26,6) dla grupy docetakselu w skojarzeniu z ramucyrumabem oraz 12,0 tygodnia (IQR: 6,0-21,0) dla grupy docetakselu w skojarzeniu z placebo,
- 3,4 miesiąca (IQR: 1,4-6,2) dla grupy docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem oraz 2,8 miesiąca (IQR: 1,4-5,4) dla grupy docetakselu w skojarzeniu z placebo.

Tab. 2 Zestawienie wyników dot. bezpieczeństwa podczas leczenia tepotinibem (badanie VISION), docetakselem (badanie REVEL) i docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem (badanie LUME-Lung 1) (Mazieres 2023 supplement, Garon 2014, Reck 2014).

	Badanie VISION	Badanie REVEL		Badanie LUME-Lung 1	
	Tepotinib	Docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem	Docetaksel w skojarzeniu z placebo	Docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem	Docetaksel w skojarzeniu z placebo
Jakiegokolwiek AE, n (%)					
O dowolnym stopniu nasilenia	310/313 (99,0%)	613/627 (98,0%)	594/625 (95,0%)	610/652 (93,6%)	609/655 (93,0%)
O ≥ 3 . stopniu nasilenia	203/313 (64,9%)	495/628 (79,0%)	444/625 (71,0%)	138/652 (21,2%)	139/655 (21,2%)
Ciężkie AE, n (%)	159/313 (50,8%)	269/627 (43,0%)	262/618 (42,0%)	-	-
AE prowadzące do zgonu, n (%)	41/313 (13,1%)	-	-	72/652 (11,0%)	52/655 (7,9%)
AE prowadzące do całkowitego przerwania leczenia, n (%)	78/313 (24,9%)	-	-	148/652 (22,7%)	142/655 (21,7%)
AE prowadzące do zmniejszenia dawkowania, n (%)	113/313 (36,1%)	204/627 (33,0%)	139/618 (23,0%)		

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

Uwaga 4.

„W analizie klinicznej nie przedstawiono badań head to head, w których wykazano wyższość ocenianej interwencji nad komparatorem, w związku z powyższym zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR, w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w § 5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia”.

Odpowiedź:

Zgodnie z powyższą uwagą przeprowadzono dodatkowe obliczenia.

Z perspektywy NFZ z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), łączne koszty terapii tepotynibem (Tepmetko®) stosowanym w monoterapii wyniosły łącznie [redacted] i były [redacted] od łącznych kosztów terapii docetakselem w monoterapii oraz [redacted] od łącznych kosztów terapii nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem. Bez uwzględnienia mechanizmu RSS, całkowite koszty terapii tepotynibem (Tepmetko®) stosowanym w monoterapii wyniosły łącznie [redacted] i były [redacted] od łącznych kosztów terapii docetakselem w monoterapii oraz [redacted] od łącznych kosztów terapii nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.

Podsumowanie wyników zestawiono w Tab. 3. W Tab. 4 oszacowano cenę progową dla opakowanie Tepmetko®, natomiast w Tab. 5 przedstawiono wyniki parametrów CUR.

Tab. 3 Wyniki analizy w scenariuszu podstawowym.

Koszt	Wynik	Analiza inkrementalna
Scenariusz z RSS		
Łączne koszty leczenia tepotynibem	[redacted]	referencja
Łączne koszty leczenia docetakselem	5 466,33 zł	[redacted]
Łączne koszty leczenia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem	27 374,93 zł	[redacted]
Scenariusz bez RSS		
Łączne koszty leczenia tepotynibem	[redacted]	referencja
Łączne koszty leczenia docetakselem	5 466,33 zł	[redacted]
Łączne koszty leczenia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem	27 374,93 zł	[redacted]

Tab. 4 Oszacowanie ceny progowej preparatu Tepmetko®: scenariusz podstawowy.

Interwencja	Progowa cena zbytu netto [zł]	Cena zbytu netto z RSS [zł]
Docetaksel	[redacted]	[redacted]
Nintedanib w skojarzeniu z docetakselem	[redacted]	[redacted]

Tab. 5 Oszacowanie CUR: scenariusz podstawowy.

Interwencja	Koszt całkowity [zł]	QALY	CUR [zł/QALY]
<i>Scenariusz z RSS</i>			
Łączne koszty leczenia tepotinibem			
Łączne koszty leczenia docetakselem	5 466,33 zł		
Łączne koszty leczenia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem	27 374,93 zł		
<i>Scenariusz bez RSS</i>			
Łączne koszty leczenia tepotinibem			
Łączne koszty leczenia docetakselem	5 466,33 zł		
Łączne koszty leczenia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem	27 374,93 zł		

Uwaga 5.

„Analiza ekonomiczna zawiera nieprawidłowe zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3; (§ 5 ust. 2 pkt 5).

Każda tabletka produktu leczniczego Tepmetko, zawiera 225 mg substancji czynnej. W załączonym modelu ekonomicznym w oszacowaniach ceny za mg substancji czynnej oraz cen progowych uwzględniono 250 mg (czyli liczbę mg chlorowodorku tepotinibu). Dodatkowo w ramach załączonej analizy ekonomicznej (Tab. 38, Tab. 39 w AE Wnioskodawcy) dla liczby mg substancji czynnej w opakowaniu leku Tepmetko przedstawiono liczbę mg chlorowodorku tepotinibu”.

Odpowiedź:

Zgodnie z powyższą uwagą, obliczenia przeprowadzone w ramach modelu ekonomicznego zostały skorygowane. Do wyliczenia ceny za mg substancji czynnej posłużono się wartością 225 mg tepotinibu (Tab. 6). W Tab. 7 i Tab. 8 przedstawiono ceny progowe obliczone zgodnie z zawartością substancji czynnej w tabletkach (skorygowane Tab. 38 i Tab. 39 z AE).

Tab. 6 Koszt tepotynibu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności [zł]	Liczba mg tepotynibu w opakowaniu	Koszt NFZ za opakowanie [zł]	Koszt NFZ za mg [zł]
Bez RSS								
Tepmetko (tepotynib), tabletki powlekane, 225 mg, opakowanie 60 szt.	██████	██████	██████	██████	bezpłatnie	██████	██████	██████
Z RSS								
Tepmetko (tepotynib), tabletki powlekane, 225 mg, opakowanie 60 szt.	██████	██████	██████	██████	bezpłatnie	██████	██████	██████

Tab. 7 Wyniki analizy progowej dla porównania z docetakselem: scenariusz podstawowy.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Liczba mg w opakowaniu	Koszt NFZ za mg [zł]
Tepmetko (tepotynib), tabletki powlekane, 225 mg, opakowanie 60 szt.	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Tab. 8 Wyniki analizy progowej dla porównania z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem: scenariusz podstawowy.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Liczba mg w opakowaniu	Koszt NFZ za mg [zł]
Tepmetko (tepotynib), tabletki powlekane, 225 mg, opakowanie 60 szt.	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Uwaga 6.

„Dodatkowo w ramach AKL proszę o uwzględnienie publikacji opublikowanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego:

Xiao J, Cai Q, Li X, Zhang D. Efficacy and safety of tepotinib in *MET*-altered non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2026 Feb 27;16(1):11256. doi: 10.1038/s41598-026-41989-z. PMID: 41760894; PMCID: PMC13049086”.

Odpowiedź:

Poniżej przedstawiono opis przeglądu systematycznego z metaanalizą - Xiao 2026, opublikowanego po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

Celem przeglądu była ocena wyników klinicznych stosowania tepotynibu u chorych z NDRP z mutacją *METex14* lub amplifikacją *MET*. Do przeglądu włączono 6 badań przeprowadzonych w latach 2022-2025, obejmujących łącznie 546 pacjentów. Wszyscy pacjenci chorowali na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z zaburzeniami genu *MET*, obejmującymi amplifikację i/lub mutacje typu „exon 14 skipping”, w stadium zaawansowanym lub przerzutowym. Odsetek kobiet w poszczególnych badaniach był zróżnicowany i wynosił od 12,5% do 75,0%, natomiast średni wiek pacjentów mieścił się w przedziale od 59,3 do 74,0 lat. U większości chorych stan sprawności według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) wynosił 0 lub 1. Historia palenia tytoniu była zróżnicowana i obejmowała osoby aktualnie palące, byłych palaczy oraz osoby nigdy niepalące. W większości badań stosowano tepotinib w monoterapii w dawce 500 mg raz na dobę. W jednym z badań oceniano tepotinib w skojarzeniu z gefitynibem, a w innym – w skojarzeniu z ozymertynibem.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dot. skuteczności był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR), natomiast drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR), czas przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) oraz przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Oceniono także bezpieczeństwo terapii.

Dane dotyczące charakterystyki pacjentów, wyników skuteczności oraz zdarzeń niepożądanych, wyodrębnione z wybranych badań, poddano kompleksowej analizie statystycznej. Średnie proporcje ważone (np. dla ORR i DCR) obliczano z zastosowaniem ważenia odwrotnością wariancji w ramach metaanalizy z wykorzystaniem modeli efektów losowych lub stałych u pacjentów z NDRP z zaburzeniami szlaku *MET*, a wyniki prezentowano wraz z odpowiadającymi im 95% przedziałami ufności (95% CI). Heterogeniczność między badaniami oceniano statystycznie za pomocą testu chi-kwadrat (statystyka Q) oraz ilościowo przy użyciu statystyki I^2 , interpretowanej następująco: minimalna ($\leq 25\%$), niewielka (26-50%), umiarkowana (51-75%) lub znaczna ($> 75\%$). W przypadku stwierdzenia istotnej heterogeniczności ($p < 0,1$ lub $I^2 > 50\%$) stosowano modele efektów losowych; w przeciwnym razie wykorzystywano modele efektów stałych.

Niektóre badania raportowały wyniki oddzielnie dla dwóch genetycznie odmiennych grup pacjentów, co umożliwiło przeprowadzenie analiz podgrup – każdą z tych grup analizowano niezależnie. Pozostałe badania traktowano jako pojedyncze zestawy danych.

Przeprowadzono także analizę podgrup w zależności od zastosowanej strategii terapeutycznej (monoterapia vs leczenie skojarzone). Zbiorcze oszacowania skuteczności obejmują zarówno pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i wcześniej leczonych, ponieważ w uwzględnionych badaniach nie zawsze konsekwentnie stratyfikowano wyniki w zależności od linii leczenia, co stanowi istotny aspekt przy interpretacji tych rezultatów.

Charakterystykę zidentyfikowanych przeglądów systematycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 9 Charakterystyka przeglądu systematycznego z metaanalizą dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu w II i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie *MET*.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Włączone badania	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
Xiao 2026 Źródło finansowania: <i>Natural Science Foundation of Gansu Province</i> [grant 25JRRA588]; <i>the Gansu Health Industry Scientific Research Program</i> [grant GSWSKY2021-061]; <i>Lanzhou University Second Hospital's Cuiying Scientific Training Program for Undergraduates</i> [grant CYXZ2022-35 i CYXZ2023-23].	Cel: Ocena i porównanie skuteczności i bezpieczeństwa podczas stosowania tepotynibu u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją <i>METex14</i> lub amplifikacją <i>MET</i>. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa. Przeszukane bazy danych: PubMed, EMBASE, Web of Science oraz Cochrane Library. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 20 marca 2025 roku.	Populacja: Pacjenci z histologicznie potwierdzonym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z zaburzeniami szlaku sygnalizacyjnego <i>MET</i>. Porównane interwencje: tepotynib w monoterapii vs tepotynib w leczeniu skojarzonym (np. tepotynib w połączeniu z inhibitorem EGFR-TKI, takim jak gefitynib lub ozymertynib). Punkty końcowe: • odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), • wskaźnik kontroli choroby (DCR), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • zdarzenia niepożądane. Metodyka włączonych badań: RCT, nieRCT, Ib/II fazy, II fazy, retrospektywne.	Włączone badania: Do przeglądu włączono 6 badań, z udziałem 546 pacjentów.	11/16 pkt. Przegląd niskiej jakości

Wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii tepotinibem (Tepmetko®) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z zaburzeniami szlaku sygnalizacyjnego MET oceniono na podstawie jednego przeglądu systematycznego z metaanalizą: Xiao 2026. W analizach uwzględniano ocenę leczenia tepotinibem w monoterapii lub tepotinibem w leczeniu skojarzonym z gefitynibem lub ozymertynibem. W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa oceniano:

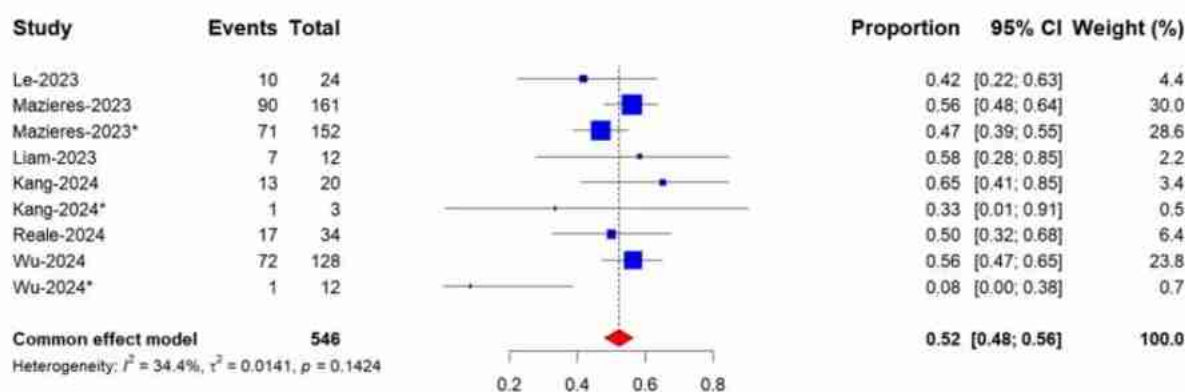
- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR),
- wskaźnik kontroli choroby (DCR),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),
- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- zdarzenia niepożądane.

Analiza zbiorcza

Analiza zbiorcza wykazała, że leczenie tepotinibem (niezależnie czy w monoterapii czy w skojarzeniu) wiązało się ze:

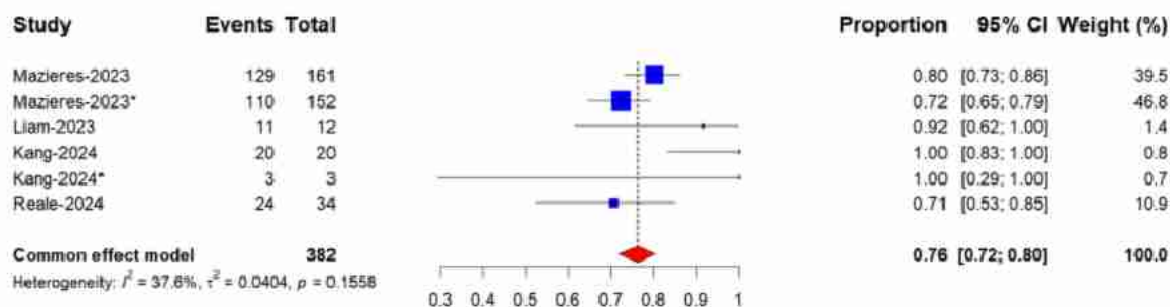
- wskaźnikiem obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) na poziomie 52% (95% CI: 48; 56%; $I^2=34,4\%$; $\tau^2=0,0141$; $p=0,1424$),

Ryc. 1 Wykres typu *forest plot* dla wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR) podczas leczenia tepotinibem (Xiao 2026).



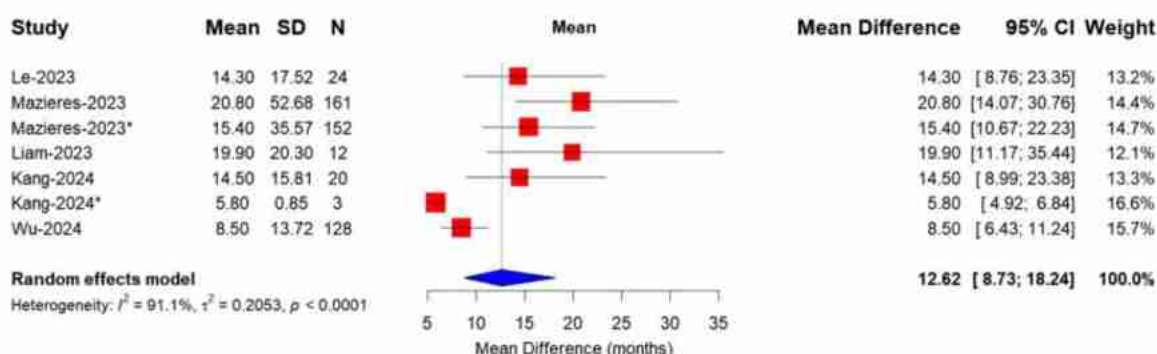
- wskaźnikiem kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR) na poziomie 76% (95% CI: 72; 80; $I^2=37,6\%$; $\tau^2=0,0404$; $p=0,1558$),

Ryc. 2 Wykres typu *forest plot* dla wskaźnika kontroli choroby (DCR) podczas leczenia tepotinibem (Xiao 2026).



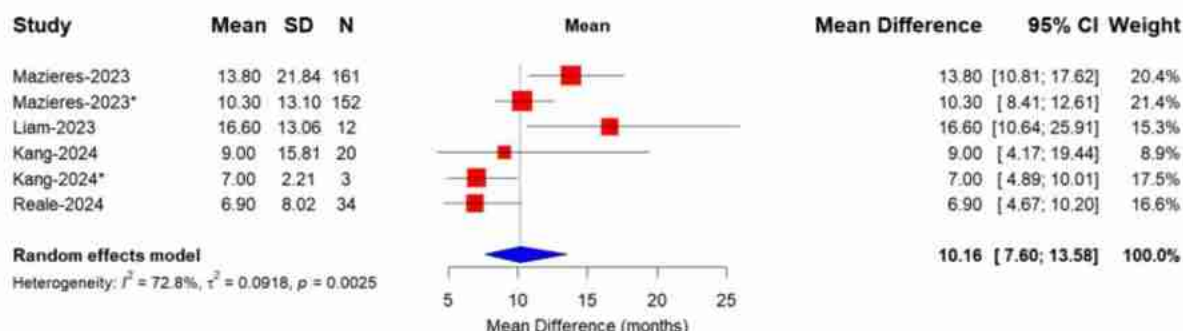
- średnim czasem trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR) wynoszącym 12,62 miesiąca (95% CI: 8,73; 18,24; $I^2=91,1\%$; $t^2=0,2053$; $p<0,0001$),

Ryc. 3 Wykres typu *forest plot* dla czasu trwania odpowiedzi podczas leczenia (DOR) na leczenie tepotinibem (Xiao 2026).



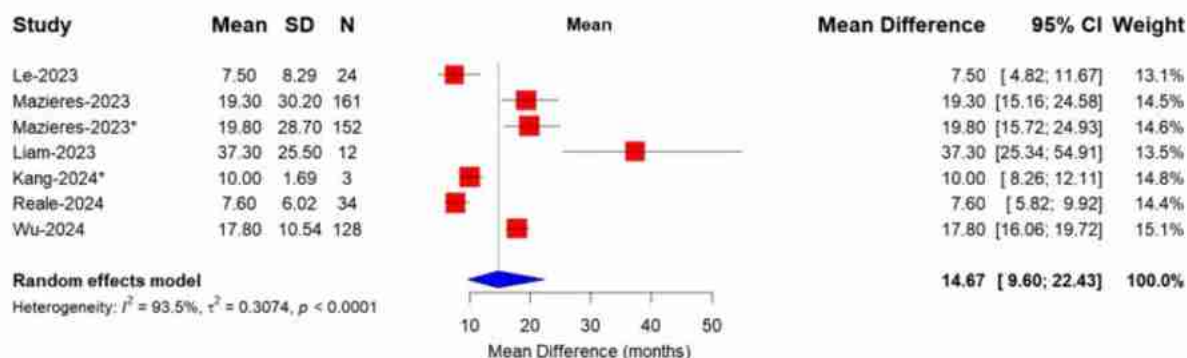
- średnim czasem przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) wynoszącym 10,16 miesiąca (95% CI: 7,60; 13,58; $I^2=72,8\%$; $t^2=0,0918$; $p=0,0025$),

Ryc. 4 Wykres typu *forest plot* dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) podczas leczenia tepotinibem (Xiao 2026).



- średnim czasem przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) wynoszącym 14,67 miesiąca (95% CI: 9,60; 22,43; $I^2=93,5\%$; $\tau^2=0,3074$; $p<0,0001$).

Ryc. 5 Wykres typu *forest plot* dla przeżycia całkowitego (OS) podczas leczenia tepotinibem (Xiao 2026).

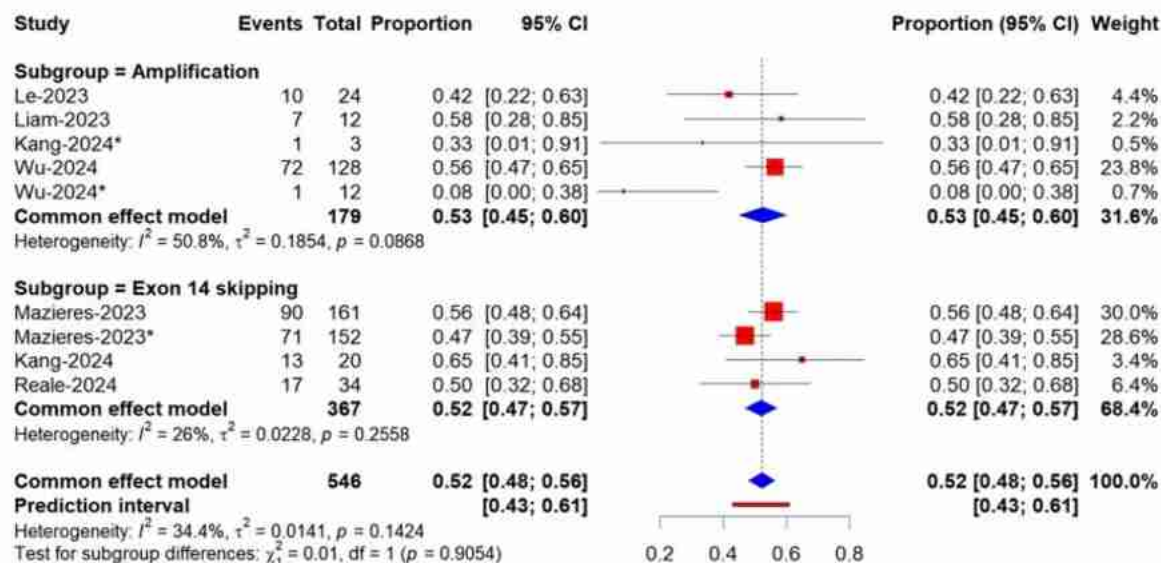


Należy podkreślić, że przedstawiony skumulowany ORR obejmuje zarówno pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i uprzednio poddanych terapii, ponieważ w uwzględnionych badaniach nie zawsze dokonywano stratyfikacji wyników w zależności od linii leczenia. Istotną heterogeniczność zaobserwowano w odniesieniu do DOR, PFS oraz OS, natomiast w przypadku ORR i DCR miała ona charakter niski do umiarkowanego.

Analiza podgrup

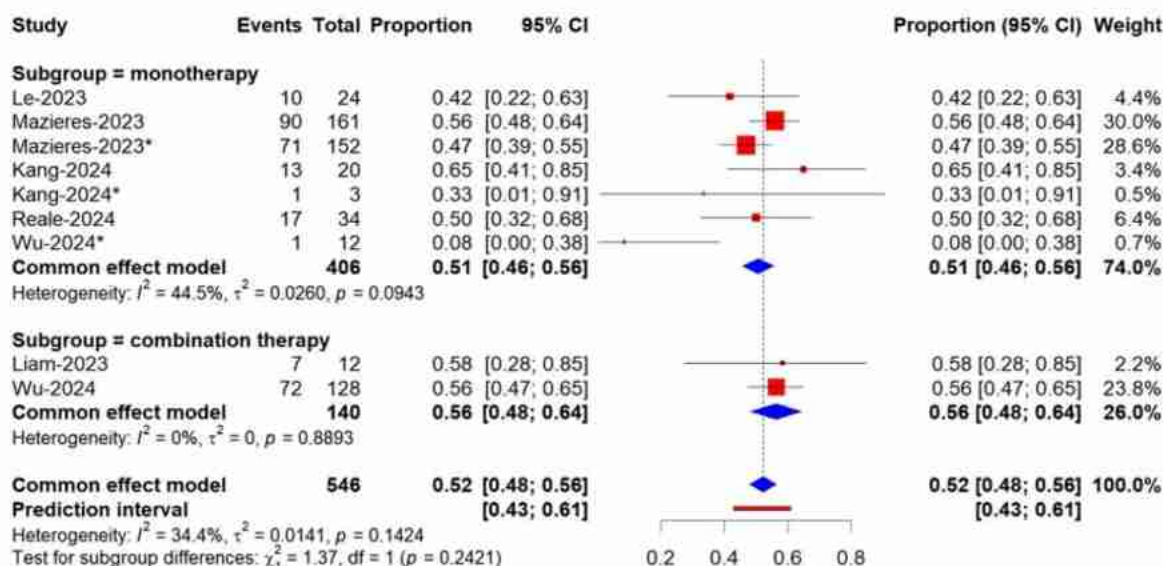
Analiza podgrup w zależności od typu zaburzenia genu *MET* wykazała odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wynoszący 53% (95% CI: 45; 60) w przypadku amplifikacji *MET* oraz 52% (95% CI: 47; 57) w przypadku mutacji typu *METex14*, bez istotnych różnic statystycznych pomiędzy podgrupami ($\chi^2=0,01$; $p=0,9054$).

Ryc. 6 Wykres typu *forest plot* dla wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR) podczas leczenia tepotynibem w zależności od mutacji w genie *MET* (Xiao 2026).



Analiza podgrup według rodzaju terapii wykazała ORR na poziomie 51% (95% CI: 46; 56) dla monoterapii oraz 56% (95% CI: 48; 64) dla leczenia skojarzonego (tj. tepotynib w połączeniu z inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR, takim jak gefitynib lub ozymertynib), również bez istotnych różnic statystycznych ($\chi^2=1,37$; $p=0,2421$).

Ryc. 7 Wykres typu *forest plot* dla wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR) podczas leczenia tepotynibem w zależności od schematu leczenia (Xiao 2026).



Wyniki bezpieczeństwa

Ocenę częstości zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AE) przeprowadzono u wszystkich pacjentów otrzymujących tepotynib, jednak ze względu na niekompletną odpowiedź część pacjentów została wykluczona z analiz skuteczności. Spośród sześciu włączonych badań, pięć obejmowało 511 pacjentów, u których odnotowano 449 przypadków zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAE), przy czym większość z nich miała łagodny charakter. Najczęściej zgłaszane TRAE dowolnego stopnia obejmowały: obrzęki obwodowe (50%, 95% CI: 34; 65), biegunkę (36%, 95% CI: 18; 54), hipoalbuminemię (22%, 95% CI: 18; 25), nudności (22%, 95% CI: 18; 26) oraz podwyższone stężenie kreatyniny we krwi (18%, 95% CI: 10; 25). Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz aminotransferazy asparaginianowej (AST) odnotowano u 13% pacjentów. Ciężkie TRAE (o ≥ 3 stopniu nasilenia) występowały rzadko, przy czym najczęstsze były obrzęki obwodowe (8%, 95% CI: 6; 11).

Tab. 10 Łączne (scalone) wyniki dotyczące często występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAE) dowolnego oraz ≥ 3 stopnia nasilenia (Xiao 2026).

	O dowolnym stopniu nasilenia		O ≥ 3 . stopniu nasilenia	
	Odsetek, % [95% CI]	I ² , %	Odsetek, % [95% CI]	I ² , %
Obrzęki odwodowe	0,50 [0,34; 0,65]	90,5	0,08 [0,06; 0,11]	46,4
Zwiększona aktywność AST	0,13 [0,08; 0,19]	16,4	0,00 [0,00; 0,01]	0,0
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	0,18 [0,10; 0,25]	74,7	0,00 [0,00; 0,01]	0,0
Hipoalbuminemia	0,22 [0,18; 0,25]	0,0	0,2 [0,01; 0,03]	29,9
Nudności	0,22 [0,18; 0,26]	0,0	0,01 [0,00; 0,02]	0,0
Biegunka	0,36 [0,18; 0,54]	91,3	0,00 [0,00; 0,01]	0,0
Zwiększona aktywność ALT	0,13 [0,10; 0,16]	0,0	0,02 [0,01; 0,03]	0,0

AST - aminotransferaza asparaginianowa; ALT - aminotransferaza alaninowa.

Wnioski

Tepotynib wykazał porównywalną skuteczność w przypadku pacjentów z NDRP i mutacją *METex14* oraz amplifikacją *MET* przy możliwym profilu bezpieczeństwa. Publikacja ta obejmuje wyniki dostępnych badań klinicznych oceniających tepotynib, w tym badania VISION, stanowiącego podstawę niniejszej analizy klinicznej. Należy podkreślić, że przedstawione wyniki pozostają spójne z danymi uwzględnionymi w analizie klinicznej, zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Metaanaliza nie wnosi nowych danych porównawczych względem komparatorów, a jej wyniki opierają się w dużej mierze na tych samych badaniach pierwotnych, które zostały uwzględnione w złożonych analizach. W konsekwencji uwzględnienie publikacji Xiao i wsp. (2026) nie wpływa na wnioski przedstawione w analizie klinicznej.

Ocena w skali AMSTAR 2

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę jakości badania wtórnego Xiao i wsp. (2026), według skali AMSTAR 2. Jakość badania oceniono na niską.

Tab. 11 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości opracowań wtórnych	Xiao 2026
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Nie.</i> 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).	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Częściowo tak, Nie.</i> Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: • zapytania, • strategię 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 odchyżeń od protokołu.	Tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Nie.</i> 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.	Tak
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Częściowo tak, Nie.</i> Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię 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.	Częściowo tak

Ocena jakości opracowań wtórnych	Xiao 2026
5. Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Nie.</i> 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.	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Nie.</i> Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: - co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań lub - dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza.	Tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Częściowo tak, Nie.</i> 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.	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Częściowo tak, Nie.</i> 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).	Tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</i> 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. Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</i> Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: - czynniki zakłócających oraz - błędu selekcji. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: - metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz	Tak

Ocena jakości opracowań wtórnych	Xiao 2026
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? <i>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</i> 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”.	Nie
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? Badania kliniczne z randomizacją. <i>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</i> 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. <i>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</i> 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 - 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.	Tak
12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów? <i>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</i> 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.	Nie
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu? <i>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</i> 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.	Nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu? <i>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</i> 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.	Tak
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? <i>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</i>	Tak

Ocena jakości opracowań wtórnych	Xiao 2026
Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.	
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Nie.</i> Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: - nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub - autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.	Tak
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 niezapewni dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. * Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.	11/16 pkt Niska

Bibliografia

ASCO 2025	Reuss JE, Kuruvilla S, Ismaila N, et al. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2025.1. J Clin Oncol 43, e31-e44(2025).
ASCO 2025a	Owen DH, Halmos B, Puri S, et al. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2025.1. J Clin Oncol 43, e45-e58(2025).
Badanie VISION	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.
ChPL Docetaxel Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.06.2026].
ChPL Tepmetko®	Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tepmetko-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.06.2026].
ChPL Vargatef®	Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.06.2026].
DGL 2026	https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8944.html [dostęp: 19.06.2026].
ESMO 2025	European Society For Medical Oncology. https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/management-of-advanced-and-metastatic-disease/ret-translocation-ntrk-her2-egfr-ex20ins-met-ex14-skipping-mutation-or-kras-g12c-mutation [dostęp: 17.06.2026 r.]
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.
Informator o umowach NFZ	https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search [dostęp: 22.06.2026].
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.
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.
NCCN 2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer, version 6.2026 – June 12, 2026. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp: 17.06.2026 r.]
NCI 2025	National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2025 May 15. https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq [dostęp: 17.06.2026 r.]
NICE 2024	Lung cancer: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2024 March 08. NICE Guideline, NG122.

Obwieszczenie MZ	https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2026-r [dostęp: 17.06.2026 r.]
PTOK 2025	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, et al. Nowotwory klatki piersiowej. Onkol Prakt Klin. Edu 2025: Version of Record.
Raport refundacyjny styczeń-grudzień 2025	https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8903.html [dostęp: 19.06.2026].
Reck 2014	Reck M, Kaiser R, Mellemaard 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.
Uchwała Rady NFZ za 2025 rok	https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-112026v,6751.html [dostęp: 19.06.2026].
Xiao 2026	Xiao J, Cai Q, Li X, et al. Efficacy and safety of tepotinib in MET-altered non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Sci Rep 2026: 16, 11256.
Zarządzenie 44/2026/DGL ujedn.	https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43865/ [dostęp: 22.06.2026].
Zarządzenie 53/2026/DGL ujedn.	https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43890/ [dostęp: 22.06.2026].