



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Tepmetko (tepotynib)**
w ramach programu lekowego:

**B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz
międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)”**

Analiza weryfikacyjna

OTAD.4131.9.2026

Data ukończenia: 16 lipca 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Merck Sp. z o.o. Polska).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Merck Sp. z o.o. Polska o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Merck Sp. z o.o. Polska

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Boehringer Ingelheim International GmbH, Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Boehringer Ingelheim International GmbH, Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Boehringer Ingelheim International GmbH, Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.).

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate)
DOC	docetaksel
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IPI	ipilimumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NIN	nintedanib
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PD	progresja choroby (ang. progression disease)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	częściowa odpowiedź (ang. partial response)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)

RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	stabilna choroba (ang. stable disease.)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	zdarzenia niepożądanego występującego w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse event)
TRAE	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse event)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TEP	tepotynib
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.1.2. Ocena badań	23
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	24
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	24
4.2.1.1. Badanie VISION	24
4.2.1.2. Badanie RWE Reale 2024	26
4.2.1.3. Wyniki analizy MAIC	26
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	27
4.2.2.1. Badanie VISION	27
4.2.2.2. Badanie RWE Reale 2024	27
4.2.2.3. Wyniki analizy MAIC	28
4.2.2.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	28
5. Ocena analizy ekonomicznej	29
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	29
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	29
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	30
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	30
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	30
5.2.2. Wyniki analizy progowej	31
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	32
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	32
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	33
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	35
6. Ocena analizy wpływu na budżet	36
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	36
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	36

6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	36
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet	37
6.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	37
6.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości	37
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	39
6.3.1.	Ocena analizy wpływu na budżet	40
6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	41
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	42
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	43
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	46
10.	Źródła	48

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.05.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.300.2026.11.DGO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia

- Produkt leczniczy:
Tepmetko, Tepotinibum, tabl. powł., 225 mg, 60 szt., GTIN: 04065267923918
- Wnioskowane wskazanie:
W ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- nowa

Proponowana cena zbytu netto:

- Tepmetko, Tepotinibum, tabl. powł., 225 mg, 60 szt.:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holandia

Wnioskodawca

Merck Sp. z o.o. Polska
Al. Jerozolimskie 142 B
02-305, Warszawa

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Tepmetko (tepotynib) w leczeniu II i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14. (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny w ramach programu lekowego: B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Tepmetko jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Tepmetko

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Tepmetko, tabl. powł., 225 mg, 60 szt					bezpłatnie	
Z RSS						bezpłatnie	

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Terminem raka płuca (ICD-10: C34) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

Nowotwory płuca wywodzą się z komórek wyściełających drogi oddechowe i są również nazywane nowotworami oskrzelopochodnymi. Ich miejscem powstawania są oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych. Gdy chodzi o nowotwory pochodzące z dużych oskrzeli, mówimy o nowotworach zlokalizowanych centralnie (położonych w pobliżu śródpiersia), natomiast guzy pochodzące z drobnych oskrzelików mają zazwyczaj położenie „obwodowe”, czyli zlokalizowane na obwodzie płuca. Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

W płucach może się rozwinąć kilkadziesiąt różnych typów nowotworów złośliwych, różniących się budową mikroskopową, przyczyną rozwoju, lokalizacją czy rokowaniem.

Najprostszy podział wyróżnia trzy grupy:

- niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) – i stanowi ok. 80% przypadków zachorowań
- drobnokomórkowego raka płuca (DRP), stanowiącego około 15% wszystkich rozpoznań raka płuca
- rzadkie nowotwory płuca, które stanowią pozostałe 5% rozpoznań.

Ze względu na postać morfologiczną, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposób leczenia wyróżnić można następujące podtypy NDRP:

- gruczolowy (około 40% przypadków) – najczęściej występuje w drobnych drogach oddechowych (obwodowe części płuca), w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;

- płaskonabłonkowy (około 30% przypadków) – bardzo silnie związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn, zwykle w dużych oskrzelach (przywłokowo), często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w miększu płucnym;
- wielkokomórkowy – różna lokalizacja, przebieg kliniczny podobny jak w gruczolakoraku

Obecnie obowiązuje klasyfikacja TNM przygotowana przez Międzynarodowe Stowarzyszenie do Badań nad Rakiem Płuca (*International Association for the Study of Lung Cancer*). Cecha T oznacza rozległość guza pierwotnego (*tumor*), cecha N – stopień zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (*nodes*), cecha M – obecność przerzutów odległych (*metastases*). Poszczególne kategorie klasyfikacji TNM dla raka płuca przedstawiono na rycinach 1-9. W zależności od pogrupowania tych kategorii wyróżnia się cztery stopnie zaawansowania raka płuca, które w pewnym uproszczeniu oznaczają następujące sytuacje kliniczne:

- I° – nowotwór ograniczony do miększu płuca, nienaciekający struktury śródpiersia i niezajmujący regionalnych węzłów chłonnych,
- II° – nowotwór ograniczony do miększu płuca z przerzutami do węzłów chłonnych wnęki płuca,
- III° – nowotwór naciekający ważne struktury śródpiersia, kręgosłup lub ścianę klatki piersiowej lub tworzący przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia lub węzłów chłonnych nadobojczykowych,
- IV° – rozsiew do jamy opłucnej lub do narządów odległych (najczęściej do mózgu, wątroby, nadnerczy, kości i płuca).

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce i przyczyną największej liczby zgonów z powodu chorób nowotworowych. W Europie rak płuca w 2022 roku był jednym z najczęściej nowo zdiagnozowanych nowotworów (trzeci po raku piersi i jelita grubego) i stanowił najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów. Według danych z bazy GLOBOCAN, w 2022 roku na świecie zarejestrowano około 2,48 miliona nowych zachorowań na raka płuca, co odpowiadało 12,4% wszystkich zachorowań na nowotwory. W Europie rak płuca w 2022 roku był trzecim najczęściej występującym nowotworem, odnotowanym u około 485 tys. pacjentów (10,8% wszystkich zachorowań na nowotwory). Rak płuca występował dwukrotnie częściej u mężczyzn (317 tys. przypadków) niż u kobiet (167 tys. przypadków).

Mutacje METex14 to rzadkie mutacje uzależnione od typu histologicznego raka. 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. mediana częstości występowania zmian METex14 wynosiła 2,0% u pacjentów z NDRP, przy czym 2,4% w podgrupach pacjentów z gruczolakorakiem lub w podgrupach z rakiem niepłaskonabłonkowym, 12,0% w podgrupach z mięsakiem i 1,3% w podgrupie z histologią płaskonabłonkową. Częstość występowania mutacji METex14 waha się w zależności od różnego regionu geograficznego: od 0,5% do 6,8% w Azji, od 0,5% do 3,3% w Europie, od 0,6% do 5,1% w Ameryce Północnej i od 0,5% do 3,0% w innych lokalizacjach.

W celu określenia częstości występowania mutacji METex14 w różnych typach nowotworów, w ramach badania przeanalizowano metodą sekwencjonowania nowej generacji (ang. *next-generation sequencing*, NGS) 6 376 nowotworów litych i hematologicznych. Spośród 1 141 nowotworów płuca mutacje METex14 zidentyfikowano u 28 (3,0%) z 933 niedrobnokomórkowych raków płuca o histologii niepłaskonabłonkowej. Co istotne, żaden z tych 28 pacjentów nie miał jednocześnie aktywującej mutacji w genach KRAS, EGFR ani ERBB2, ani rearanżacji w genach ALK, ROS1 lub RET.

Źródła: Szczeklik 2022, <https://www.mp.pl/>; KRN 2021, Chorostowska-Wynimko 2020, www.onkonet.pl, GLOBOCAN 2022, IARC 2025, Mazieres 2023, Awad i wsp 2016.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdz. 2 APD wnioskodawcy.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę dostępne dowody kliniczne oraz aktualną praktykę kliniczną, komparatorem dla tepotynibu 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. Wybór komparatorów prawidłowy.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie:

- dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii;
- dr n. med. Joanny Streb, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej,
- przedstawicielki organizacji pacjenckiej Elżbiety Kozik, Prezeski Stowarzyszenia Ruch Onkologiczny PARS.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie onkologii, dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż jako aktualnie stosowane technologie medyczne w leczeniu pacjentów z NDRP z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 wskazuje chemioterapię i chemioterapię/immunoterapię w ramach leczenia I linii oraz chemioterapię z cisplatyną (po wcześniejszej immunoterapii), immunoterapię jeśli wcześniej nie była stosowana oraz nintendanib z docetaksem w leczeniu II linii. Zdaniem ekspertki tepotynib jest najskuteczniejszą opcją leczenia we w ramach II linii, a z wnioskowanej technologii po objęciu jej refundacją skorzysta ok. 10% pacjentów.

Dr n. med. Joanna Streb, Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie onkologii jako technologie opcjonalne wskazuje docetaksel, docetaksel z nintendanibem oraz immunoterapię i/lub chemioterapię. Jako główny problem związany ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia ekspertka wskazuje złą tolerancję chemioterapii lub bezwzględne przeciwwskazania do jej zastosowania. Dr n. med. Joanna Streb podkreśla, że istotna w celu poprawy sytuacji pacjentów w omawianym wskazaniu jest refundacja terapii celowanej anty-MET oraz usprawniania w zakresie diagnostyki molekularnej i genetycznej chorych na raka płuca.

Przedstawicielka organizacji pacjenckiej Elżbieta Kozik zwraca uwagę na problem związany z późną diagnozą pacjentów z nowotworami płuca oraz problemy z dojazdami do specjalistycznych ośrodków w których można otrzymać leczenie dostępne w ramach programów lekowych. Przedstawicielka organizacji podkreśla istotność formy podania wnioskowanej technologii, która ograniczy ilość dojazdów do ośrodków prowadzących leczenie.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 jednoramienne, kohortowe badanie kliniczne II fazy VISION. W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących TEP z komparatorami, wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego typu MAIC (matching-adjusted indirect comparison), opisane w publikacji Batteson 2024. Dodatkowo włączono jedno wieloośrodkowe, retrospektywne, obserwacyjne badanie przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (ang. real-world evidence, RWE) – Reale 2024.

Badanie VISION

W analizie uwzględniono łączne wyniki dla kohorty A (rekrutacja od września 2016 do grudnia 2019 roku, n=152) i kohorty 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, z wyodrębnieniem subpopulacji wcześniej leczonej (2L+), zgodnie z populacją wnioskowaną.

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 32,6 miesięcy 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, wśród których odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 45,0% (95% CI: 36,8; 53,3).

Wskaźnik kontroli choroby (DCR) odnotowano u 76,0% (95% CI: 70,9-80,7) pacjentów z populacji ogólnej oraz u 73,8% (95% CI: 66,0; 80,7) pacjentów wcześniej leczonych.

Mediana DOR=18,0 miesięcy (95% CI: 12,4-46,4) w populacji ogólnej i 12,6 miesiąca w populacji pacjentów wcześniej leczonych.

Mediana PFS=11,2 miesiąca (95% CI: 9,5; 13,8) w populacji ogólnej oraz 11,0 miesięcy (95% CI: 8,2; 13,7). w populacji pacjentów wcześniej leczonych.

Mediana OS=19,6 miesiąca (95% CI: 16,2; 22,9), przy łącznej liczbie 200 zgonów w populacji ogólnej oraz 19,3 miesiąca (95% CI: 15,6; 22,3) wśród pacjentów wcześniej leczonych.

Wyniki analizy długoterminowej były spójne z wynikami z głównej publikacji, niemniej wyniki dostępne są jedynie w formie abstraktów konferencyjnych.

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.

Badanie RWE Reale 2024

Od lipca 2020 do lipca 2023 roku włączono łącznie 146 pacjentów z zaawansowanym rakiem NDRP z mutacją METex14, w tym 34 (23%) było leczonych tepotynibem, wśród których 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. ORR wyniósł 47%, a wskaźnik DCR 71% w całej analizowanej populacji. Mediana PFS wyniosła 6,9 miesiąca (95% CI: 4,1; 11,2), a mediana OS 7,6 miesiąca (95% CI: 5,5; 13,1).

W kohorcie pacjentów wcześniej leczonych ORR = 43,0%, DCR=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.

Wyniki analizy MAIC

Wyniki analizy MAIC pochodzą z publikacji Batteson 2024, w której porównywano skuteczności tepotynibu, na podstawie 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 przedstawiono jako medianę PFS i OS oraz łączny przyrost lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Mediana PFS była dłuższa dla TEP o 6,4 miesiąca w porównaniu z DOC (mediana PFS: TEP=9,7, DOC= 3,2 miesiąca). Mediana PFS dla TEP była dłuższa o 5,1 miesiąca w porównaniu z DOC+NIN (mediana PFS: TEP= 8,5, DOC+NIN =3,5 miesiąca).

Mediana OS była dłuższa dla TEP o 12,8 miesiąca w porównaniu z DOC (mediana OS: TEP=21,8, DOC=9,0 miesiąca). Mediana OS dla TEP była dłuższa o 5,1 miesiąca w porównaniu z DOC+NIN (mediana OS: TEP= 18,2, DOC+NIN =13,1 miesiąca).

W populacji wcześniej leczonej, szacuje się, że TEP 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 DOC w monoterapii oraz w porównaniu DOC+NIN, z czego odpowiednio +0,74 i +0,54 przypada na stan „bez progresji”.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu VISION

Większość pacjentów (99,0%) doświadczyła ≥ 1 zdarzenie niepożądane występującego w trakcie leczenia (TEAE), z czego 64,9% pacjentów miało TEAE o ≥ 3 stopniu nasilenia, a 50,8% miało ciężkie TEAE. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) wystąpiły u 287 pacjentów (91,7%), przy czym u 109 (34,8%) pacjentów miało 3. lub wyższy stopień nasilenia, u 105 (33,5%) pacjentów konieczna była redukcja dawki, a 46 (14,7%) pacjentów przerwało leczenie z powodu TRAE.

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.

Badanie RWE Reale 2024

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.

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tepotynibu w miejsce docetakselu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania tepotynib vs docetaksel wyniósł [redacted] (z RSS) oraz 368 987,88 zł/QALY (bez RSS). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tepotynibu w miejsce nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania tepotynib vs nintedanib + docetaksel wyniósł [redacted] (z RSS) oraz 370 084,42 zł/QALY (bez RSS). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, zdaniem analityków Agencji **zachodzą przesłanki do zastosowania art. 13 ustawy o refundacji.**

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tepmetko, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych [REDACTED] do kosztów ich uzyskania wynosi [REDACTED]

Przeprowadzono scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie 2-letnim. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, populacja docelowa leczona wnioskowaną technologią wyniesie [REDACTED] pacjentów zarówno w pierwszym jak i drugim roku refundacji.

Wyniki BIA z RSS wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane [REDACTED]. Całkowite wydatki budżetu NFZ w wariantcie prawdopodobnym w I roku analizy wyniosą [REDACTED] oraz 14 075 640 zł (bez RSS), z kolei w II roku analizy [REDACTED] oraz 18 440 379 zł (bez RSS).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Według opinii KW dr n. med. Joanny Streb w projekcie programu lekowego „arto rozważyć rozszerzenie kryteriów kwalifikacji o chorych w stopniu sprawności 2 według klasyfikacji Zubroda – WHO lub ECOG (obecnie jest 0-1). Publikowane ostatnio wyniki badań typu RWE, dowodzą korzyści jakie odnoszą chorzy w gorszym stanie sprawności. Jednocześnie profil bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem tepotynibu wydaje się korzystny u chorych w gorszym stanie sprawności.”

Dodatkowo ewentualne określenie, jaka terapia musi zostać obligatoryjnie podjęta przed zastosowaniem leku Tepmetko wymaga doprecyzowania w zapisach programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną, cztery rekomendacje pozytywne warunkowo, jedną rekomendację negatywną oraz jedną w trakcie oceny (Medicinaradet 2026). Rekomendacja PBS wydała pozytywną rekomendację dla tepotynibu, zaleciła włączenie go do wykazu leków przeznaczonych do leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium IIIB) lub przerzutowym (stadium IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC), u których stwierdzono obecność mutacji protoonkogenu MET, czyli receptora kinazy tyrozynowej (MET), powodującej pominięcie eksonu 14 (METex14sk). Rekomendacje pozytywne warunkowo wydane przez NCPE, SMC, NICE oraz TLV, jako warunek wskazano zapewnienie efektywności kosztowej, dostarczenie go zgodnie z umową handlową oraz obniżenie rzeczywistego kosztu terapii dla płatnika poprzez zawarcie poufnej umowy finansowej. W rekomendacji negatywnej CDA-AMC, wskazano brak możliwości wykazania przewagi nad innymi terapiami. G-BA wskazuje na brak dodatkowej korzyści klinicznej (lek Tepmetko pozostaje refundowany, ale bez uznania wyższej wartości klinicznej).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Tepmetko, Tepotinibum, tabl. powł., 225 mg, 60 szt., GTIN: 04065267923918
Kod ATC	L01EX21
Droga podania	Podanie doustne
Dawkowanie	Zalecana dawka to 450 mg tepotynibu (2 tabletki) przyjmowane raz na dobę. Leczenie należy kontynuować dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. W przypadku pominięcia dawki dobowej, można ją przyjąć jak najszybciej po przypomnieniu sobie o niej tego samego dnia, chyba że następna dawka ma być przyjęta w ciągu 8 godzin.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tepotinib jest odwracalnym kompetycyjnym dla adenozyntrifosforanu (ang. adenosine triphosphate, ATP) typu I drobnocząsteczkowym inhibitorem MET. Tepotinib w sposób zależny od dawki blokował fosforylację MET i zależne od MET kaskady sygnałów, takie jak szlaki kinazy fosfatydyloinozytolowej 3/kinazy białkowej B (PI3K/Akt) i kinazy białkowej aktywowanej mitogenami/kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (MAPK/ERK). Tepotinib wykazywał wyraźną aktywność przeciwnowotworową w guzach z onkogeną aktywacją MET, takich jak mutacje pomijające METex14.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: 1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca, 2. obecność mutacji prowadzącej do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu, 3. progresja choroby po wcześniejszym zastosowaniu immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny, 4. wykluczenie obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK, 5. obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych, 6. stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia), 7. nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, 8. wiek powyżej 18 roku życia, 9. sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG, 10. nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących, 11. czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL, 12. czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL, 13. nieobecność przeciwwskazań do stosowania tepotynibu określonych w ChPL, 14. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych stosowanym leczeniem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lutego 2022
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy TEPMETKO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalnonabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Tepmetko, Program lekowy B.6.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
- Polska Grupa Raka Płuca (PGRP) (<https://polgrp.org.pl/>);
- Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>);
- National Cancer Institute (NCI)
- <https://www.tripdatabase.com>;
- bazę danych medycznych PubMed.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.06.2026 r. Odnaleziono jedno wytyczne krajowe (PTOK 2025) oraz pięć zagranicznych (ESMO Living Guidelines 2026, NCCN 2026, ASCO 2026, NCI 2025 oraz NICE 2024).

Wytyczne europejskie (ESMO Living Guidelines 2026) dotyczące leczenia NDRP z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 (METex14) zalecają tepotynib w pierwszej linii leczenia lub po wcześniejszej chemioterapii w schemacie dwulekowym opartym na pochodnych platyny z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego lub bez nich. Wytyczne ASCO 2025 i NCCN 2026 również wskazują tepotynib jako opcję leczenia pacjentów z mutacją METex14 zarówno w I jak i II linii leczenia.

Inne wymieniane w ramach odnalezionych dokumentów możliwości leczenia stanowiły kapmatynib (ESMO 2026, NCCN 2026, ASCO 2026), kryzotynib (NCCN 2026) oraz standardowe leczenie systemowe stosowane w NDRP obejmujące chemioterapię oraz terapie immunologiczne (PTOK 2025, NCCN 2026, NICE 2024).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2025 (Polska)	<u>Niedrobnokomórkowy rak płuca - leczenie w stopniach IIIA (chorzy niekwalifikujący się do resekcji), IIIB oraz IIIC</u> • Leczeniem z wyboru chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego jest radykalna RChT lub — w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii — wyłączna RT (w obu sytuacjach dawka 60–66 Gy, z objęciem guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych węłki i śródpiersia po stronie guza) (I, A). • U chorych z nowotworem umiejscowionym w górnym otworze klatki piersiowej należy zastosować przedoperacyjną RChT, a jeśli resekcja jest niemożliwa - wyłączną RChT (III, A). • Postępowaniem z wyboru jest jednoczesna RT i ChT; sekwencyjne stosowanie tych metod jest dopuszczalne tylko w przypadku przeciwwskazań do ich równoczesnego stosowania (I, A). • Schematy ChT stosowane w ramach skojarzonej RChT powinny zawierać pochodne platyny (I, A). • Nie ma uzasadnienia stosowanie ChT przed lub po zakończeniu RChT (I, A). • U chorych z odpowiedzią lub stabilizacją po zakończeniu równoczesnej RChT wskazana jest konsolidująca immunoterapia durwalumabem (I, A). <u>Wytyczne dot. leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IV</u> Pierwsza linia leczenia: • U chorych na uogólnionego NDRP wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej nowotworu oraz stanu chorego (I, A). • Chorzy z obecnością mutacji w genie EGFR w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać ozymertynib w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią wielolekową z udziałem pochodnej platyny (I, A). • Chorzy z rearanżacją genu ALK w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej ALK drugiej lub trzeciej generacji (I, A). • Chorzy z rearanżacją genu ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej ROS1 (II, A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Chorzy z rearanżacją genu NTRK w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać larotrektyb lub entrektyb (II, A). - Chorzy z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać monoterapię pembrolizumabem, atezolizumabem lub cemiplimabem. Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią u chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ można rozważyć w przypadku dużej masy lub dynamiki nowotworu (I, A). - Chorzy z ekspresją PD-L1 $< 50\%$, bez obecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 i w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab, niwolumab z ipilimumabem, cemiplimab lub durwulumab z tremelimumabem w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapię (schematy dwulekowe z cisplatyną) lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatiną, lub chemioterapię jednolekową (I, A). Dруга linia leczenia. W drugiej linii leczenia można rozważyć: - chemioterapię (docetaksel lub pemetreksed), - docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, - inhibitory EGFR u chorych, którzy nie otrzymali wymienionych leków w pierwszej linii, - ozymertynib u chorych wcześniej leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji (konieczne potwierdzenie mutacji T790M), - inhibitory ALK przy rearanżacji genu ALK, - immunoterapię (niwolumab lub atezolizumab), - sotorasib przy mutacji G12C w genie KRAS, - radioterapię paliatywną lub leczenie objawowe (I, A). U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III, B). - W przypadku progresji w pojedynczej okolicy, przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu pod wpływem inhibitorów EGFR, ALK, ROS1, KRAS i NTRK oraz immunoterapii lub immunochemioterapii, można rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) (III, B). - U chorych z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I, B). - U chorych z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub spowodowanych przerzutami w innych narządach należy rozważyć radioterapię paliatywną (I, A). - U chorych z nawracającym wysiękiem nowotworowym w opłucnej celowe jest wykonanie pleurodezy z użyciem talku (II, A). <i>Jakość dowodów naukowych:</i> <i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i> <i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego)</i> <i>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i> <i>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów</i> <i>Kategorie rekomendacji:</i> <i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej</i> <i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej</i> <i>C — Wskazania określone indywidualnie</i>
ESMO Living Guidelines 2026 (Europa)	<u>Wytyczne dotyczące leczenia przerzutowego NDRP z mutacjami:</u> Mutacje prowadzące do pominięcia eksonu 14. (METex14) [ESCAT: I-B] - Zaleca się stosowanie kapmatynibu (zatwierdzonego przez FDA, zatwierdzonego przez EMA w terapii drugiej linii) oraz tepotynibu w terapii pierwszej linii [III, A] lub w terapii drugiej linii [III, A]. - Kapmatynib (pierwsza linia) [wynik ESMO-MCBS v2.0: 3; zatwierdzony przez FDA, niezatwierdzony przez EMA] - Kapmatynib (po wcześniejszej chemioterapii w schemacie dwulekowym opartym na pochodnych platyny z inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego lub bez nich) [wynik ESMO-MCBS v2.0: 3] Tepotynib (w pierwszej linii lub po wcześniejszej chemioterapii w schemacie dwulekowym opartym na pochodnych platyny z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego lub bez nich) [wynik ESMO-MCBS v2.0: 3] - Jeśli w pierwszej linii nie jest dostępny żaden inhibitor kinazy MET (TKI), jako terapię pierwszego rzutu zaleca się chemioterapię w schemacie dwulekowym opartym na pochodnych platyny z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego lub bez nich [IV, B]. <u>Poziom dowodów:</u> <i>I — dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliz z dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności;</i> <i>II — małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań, w których wykazano nieheterogeniczność;</i> <i>III — prospektywne badania kohortowe;</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno kontrolne;</i> <i>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i> <u>Stopnie rekomendacji:</u> <i>A – mocne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane postępowanie;</i> <i>B – mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane postępowanie;</i> <i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.), opcjonalne postępowanie;</i> <i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności i lub na niekorzystny wpływ, generalnie nie zalecane postępowanie;</i> <i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wpływ, nigdy niezalecane postępowanie.</i>
NCI 2025	<u>Wytyczne dotyczące leczenia NDRP w stadium IIIB i IIIC</u> - Wiele randomizowanych badań pacjentów z nieoperacyjnym NDRP w stadium III wskazuje, że leczenie przedoperacyjne lub równoczesną chemioterapią opartą na cisplatynie i radioterapią klatki piersiowej wiąże się z poprawą przeżywalności w porównaniu z leczeniem, w którym stosuje się wyłącznie radioterapię. Chociaż pacjenci z nieoperacyjną chorobą w stadium IIIB lub IIIC mogą odnieść korzyści z radioterapii, długoterminowe wyniki były na ogół słabe, często w wyniku nawrotu miejscowego i systemowego. Dodanie sekwencyjnej i równoczesnej chemioterapii do radioterapii zostało ocenione w prospektywnych badaniach randomizowanych. - Wśród terapii konsolidacyjnych przed lub po równoczesnej chemioradioterapii wymienia się: immunoterapie konsolidacyjne tj. durwalumab, ozymertynib (u pacjentów z mutacją EGFR). Nie wykazano, aby dodanie chemioterapii indukcyjnej przed równoczesną chemioterapią i radioterapią poprawiało przeżywalność. Rola konsolidującego leczenia systemowego po jednoczesnej chemioterapii i radioterapii w przypadku nieoperacyjnego raka płuca niedrobnokomórkowego pozostaje niejasna. <u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z nowozdiagnozowanym NDRP, w stopniu IV, nawrotowym i nawracającym</u> <u>Pierwsza linia leczenia:</u> - cytotoksyczna chemioterapia skojarzona z platyną (cisplatyną lub karboplatiną) oraz paklitakselem, gemcytabiną, docetakselem, winorelbina, irynotekaniem, paklitakselem związanym z albuminą lub pemetreksedem, - chemioterapia skojarzona z przeciwciałami monoklonalnymi, tj. bewacyzumabem, cetuksymabem, nektumumabem, - leczenie podtrzymujące po chemioterapii pierwszego rzutu (dla pacjentów ze stabilną chorobą lub odpowiedzią na leczenie po czterech cyklach chemioterapii skojarzonej na bazie platyny), - inhibitory MET, tj. tepotynib lub kapmatynib, - inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego z chemioterapią lub bez niej: - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, - pembrolizumab, - cemiplimab-rwlc w skojarzeniu z chemioterapią, - cemiplimab-rwlc, - tremelimumab, - atezolizumab, - atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, - atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem i chemioterapią, - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, - Ewerolimus dla pacjentów z nieresekcyjnymi, miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi, postępującymi, dobrze zróżnicowanymi, niefunkcjonalnymi guzami neuroendokrynnymi. <u>Druga i kolejne linie leczenia w przypadku progresji:</u> - chemioterapia: - docetaksel, - docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem, - datopotamab deruxtekan, - pemetreksed, - inhibitory MET, tj. tepotynib lub kapmatynib, - immunoterapia: - niwolumab, - pembrolizumab, - atezolizumab, - Ewerolimus dla pacjentów z nieresekcyjnymi, miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi, postępującymi, dobrze zróżnicowanymi, niefunkcjonalnymi guzami neuroendokrynnymi. <i>Poziom i siła dowodów: nie wskazano</i>
ASCO 2026 (USA)	<u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stadium z obecnymi mutacjami</u> Terapie pierwszej linii dla pacjentów z wykrytą mutacją METex14: Należy zaproponować leczenie tepotynibem lub kapmatynibem (rekomendacja silna, umiarkowana jakość dowodów) Terapie drugiej linii i kolejne dla pacjentów z wykrytą mutacją METex14:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Pacjentom, którzy nie byli dotychczas leczeni terapiami ukierunkowanymi na mutację METex14, lekarze mogą zaproponować kapmatynib lub tepotynib (rekomendacja silna, umiarkowana jakość dowodów) <u>Jakość dowodów:</u> Wysoka - pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego; Umiarkowana - umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że znacząco się różni; Niska - ograniczona pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt może być znacząco różny; Bardzo niska – brak pewności co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowanego. <u>Siła rekomendacji:</u> Silna, umiarkowana lub słaba: ocena ta odzwierciedla stopień, w jakim panel jest przekonany, że: pożądane efekty interwencji przeważają nad efektami niepożądanymi lub odwrotnie, w obrębie całej populacji pacjentów, dla których przeznaczona jest zalecenie. Czynniki decydującymi o sile rekomendacji jest równowaga: korzyści i szkody, pewność dowodów, zaufanie do wartości i preferencji oraz wykorzystanie zasobów.
NCCN 2026 (USA)	<u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14. MET (METex14)</u> ^{aaa} Jeśli obecna terapia przynosi dobre rezultaty, uzasadnione jest jej kontynuowanie. ^{bbb} Należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia zaostrzenia choroby u pacjentów, którzy przerwali leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI). W przypadku wystąpienia zaostrzenia choroby należy wznowić leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI). ^{www} przy stanie sprawności na poziomie 0-4. Mutacja wykryta przed pierwszą linią terapii systemowej: Pierwsza linia leczenia: - Zaleca się kapmatynib, tepotynib lub kryzotynib. Kapmatynib i tepotynib są klasyfikowane jako leki preferowane, natomiast kryzotynib – jako lek przydatny w pewnych okolicznościach. - Zaleca się terapię systemową. Jeśli po leczeniu terapią systemową nastąpi progresja choroby zaleca się kapmatynib lub tepotynib (opcje preferowane) lub kryzotynib (w pewnych okolicznościach). Druga i kolejne linie leczenia: Opcje terapii drugiej i kolejnych linii zależą od konkretnego wariantu genetycznego, podtypu histologicznego, tego, czy pacjent ma objawy oraz stany sprawności. Jeżeli pacjenci otrzymali i ukończyli leczenie systemowe pierwszej linii (takie jak karboplatyna z paklitaksem), w tym leczenie podtrzymujące, przed otrzymaniem terapii ukierunkowanej na mutację ale nastąpiła progresja choroby podczas terapii, wówczas zaleca się ponowne wybranie pewnych opcji leczenia uzupełniającego, takich jak docetaksel. - Jeśli po leczeniu terapią systemową nastąpi progresja choroby, zaleca się kapmatynib, tepotynib (opcje preferowane) lub kryzotynib (przydatny w pewnych okolicznościach). - Jeśli po leczeniu kapmatynibem, tepotynibem (opcje preferowane) lub kryzotynibem (przydatnym w pewnych okolicznościach) w pierwszej linii nastąpi progresja choroby zaleca się terapię systemową: - W przypadku gruczolakoraka, raka wielkomórkowego lub NDRP o nieokreślonym typie (przy stanie sprawności na poziomie 0-2): - Przy braku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1 ORAZ braku delecji eksonu 19. EGFR lub mutacji L858R, fuzji genów ALK, RET lub ROS1: - Opcje preferowane: - Karboplatyna/pemetreksed + pembrolizumab (kategoria 1), - Cisplatyna/pemetreksed + pembrolizumab (kategoria 1), (Karboplatyna lub cisplatyna)/pemetreksed + cemiplimab-rwlc (kategoria 1), - Inne opcje: - Karboplatyna/paklitaksel + atezolizumab + bewacyzumab (kategoria 1), - Paklitaksel związany z albuminą/Karboplatyna + atezolizumab,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	○ Ipilimumab + niwolumab, ○ (Karboplatyna lub cisplatyna)/pemetreksed + ipilimumab + niwolumab (kategoria 1), ○ (Karboplatyna lub cisplatyna)/paklitaksel + cemiplimab-rwlc (kategoria 1), ○ Paklitaksel związany z albuminą/Karboplatyna + durwalumab + tremelimumab-actl (kategoria 1), ○ (Karboplatyna lub cisplatyna)/pemetreksed + durwalumab + tremelimumab-actl (kategoria 1). ▪ Przeciwwskazania do stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1 LUB z obecnością delekcji eksonu 19. EGFR lub mutacji L858R, fuzji genów ALK, RET lub ROS1: • Przydatne w pewnych okolicznościach: ○ Karboplatyna/Paklitaksel + bewacyzumab (kategoria 1), ○ Karboplatyna/pemetreksed + bewacyzumab, ○ Cisplatyna/pemetreksed + bewacyzumab, ○ Terapia skojarzona z karboplatiną (kategoria 1): paklitaksel związany z albuminą, docetaksel, etopozyd, gemcytabina, paklitaksel, pemetreksed, ○ Terapia skojarzona z cisplatyną (kategoria 1): docetaksel, etopozyd, gemcytabina, paklitaksel, pemetreksed, ○ Docetaksel/gemcytabina, ○ Gemcytabina/winorelbina, ○ Paklitaksel związany z albuminą, ○ Docetaksel, ○ Gemcytabina, ○ Paklitaksel, ○ Pemetreksed. ○ W przypadku gruczolaka, raka wielkomórkowego lub NDRP o nieokreślonym typie (przy stanie sprawności na poziomie 3-4): ▪ Najlepsza opieka wspomagająca, ▪ Atezolizumab (przy stanie sprawności na poziomie 3). ○ W przypadku raka płaskonabłonkowego (przy stanie sprawności na poziomie 0-2): ▪ Przy braku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1 ORAZ braku delekcji eksonu 19. EGFR lub mutacji L858R, fuzji genów ALK, RET lub ROS1: • Opcje preferowane: ○ Karboplatyna/paklitaksel + pembrolizumab (kategoria 1), ○ Paklitaksel związany z albuminą/karboplatyna + pembrolizumab (kategoria 1), ○ (Karboplatyna lub cisplatyna)/paklitaksel + cemiplimab-rwcl (kategoria 1), • Inne opcje: ○ Ipilimumab + niwolumab, ○ Karboplatyna/paklitaksel + ipilimumab + niwolumab (kategoria 1), ○ Paklitaksel związany z albuminą/karboplatyna + durwalumab + tremelimumab-actl (kategoria 1), ○ (Karboplatyna lub cisplatyna)/gemcytabina + durwalumab + tremelimumab-actl (kategoria 1). ▪ Przeciwwskazania do stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1 LUB z obecnością delekcji eksonu 19. EGFR lub mutacji L858R, fuzji genów ALK, RET lub ROS1: • Przydatne w pewnych okolicznościach: ○ Paklitaksel związany z albuminą/karboplatyna (kategoria 1), ○ Karboplatyna/docetaksel (kategoria 1), ○ Karboplatyna/gemcytabina (kategoria 1), ○ Karboplatyna/paklitaksel (kategoria 1), ○ Karboplatyna/etopozyd, ○ Cisplatyna/docetaksel (kategoria 1), ○ Cisplatyna/etopozyd (kategoria 1), ○ Cisplatyna/gemcytabina (kategoria 1), ○ Cisplatyna/paklitaksel (kategoria 1), ○ Docetaksel/gemcytabina, ○ Gemcytabina/winorelbina, ○ Paklitaksel związany z albuminą, ○ Docetaksel, ○ Gemcytabina, ○ Paklitaksel. ○ W przypadku raka płaskonabłonkowego (przy stanie sprawności na poziomie 3-4): ▪ Najlepsza opieka wspomagająca, ▪ Atezolizumab (przy stanie sprawności na poziomie 3).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Jeśli po terapii systemowej w pierwszej linii oraz leczeniu drugiej linii za pomocą kapmatynibu, tepotynibu lub kryzotynibu nastąpi progresja choroby zaleca się późną terapię systemową: ◦ W przypadku gruczolakoraka, raka wielkomórkowego lub NDRP o nieokreślonym typie (przy stanie sprawności na poziomie 0-2): ▪ Preferowane, przy braku wcześniejszego leczenia immunoterapią: ▪ Niwolumab (kategoria 1), ▪ Pembrolizumab (kategoria 1), ▪ Atezolizumab (kategoria 1), ▪ Inne opcje, przy braku wcześniejszej immunoterapii bądź przy obecności immunoterapii: ▪ Docetaksel, ▪ Pemetreksed, ▪ Gemcytabina, ▪ Docetaksel + ramucyrumab, ▪ Paklitaksel związany z albuminą, ▪ Fam-trastuzumab derukstekan-nxki (HER2 IHC 3+), ▪ Tesotuzumab verdotin-tilv (HGFR [MET] ≥50% IHC 3+ oraz mutacje EGFR dzikiego typu), ▪ Preferowany, dla obecnych mutacji EGFR: ▪ Datopotamab derukstekan-dink, ▪ Inne opcje dla delekcji eksonu 19. EGFR lub mutacji L85R: ▪ Lazetanib + amiwantamab-vmjw; ◦ W przypadku raka płaskonabłonkowego (przy stanie sprawności na poziomie 0-2): ▪ Opcje preferowane, przy braku wcześniejszego leczenia immunoterapią: ▪ Niwolumab (kategoria 1), ▪ Pembrolizumab (kategoria 1), ▪ Atezolizumab (kategoria 1), ▪ Inne opcje, przy braku wcześniejszej immunoterapii bądź przy obecności immunoterapii: ▪ Docetaksel, ▪ Gemcytabina, ▪ Docetaksel + ramucyrumab, ▪ Paklitaksel związany z albuminą, ▪ Fam-trastuzumab derukstekan-nxki (HER2 IHC 3+). ◦ W przypadku gruczolakoraka, raka wielkomórkowego lub NDRP o nieokreślonym typie, płaskonabłonkowego raka płuca (przy stanie sprawności na poziomie 3-4): ▪ Najlepsza opieka wspomagająca. Mutacja wykryta podczas pierwszej linii terapii systemowej: Pierwsza linia leczenia: • Zaleca się przerwanie aktualnie stosowanej terapii i rozpoczęcie leczenia kapmatynibem lub tepotynibem (opcje preferowane) lub kryzotynibem (w pewnych okolicznościach). Druga linia leczenia: • Jeśli po leczeniu nastąpi progresja choroby, zaleca się rozpoczęcie terapii systemowej. <i>O ile nie wskazano inaczej, wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A.</i> <i>Kategorie dowodów:</i> • 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa • 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.
NICE 2024 (Wielka Brytania)	<u>Wytyczne dotyczące leczenia NDRP</u> <u>Leczenie skojarzone niedrobnokomórkowego raka płuca</u> • Rozważyć chemioradioterapię u osób z NSCLC w stadium II lub III, które nie kwalifikują się do operacji lub odmawiają jej wykonania. Zrównoważyć potencjalne korzyści w zakresie przeżywalności z ryzykiem dodatkowej toksyczności. • Zapewnić, aby wszystkie osoby, dla których potencjalnie odpowiednie jest leczenie wielokierunkowe (operacja, radioterapia i chemioterapia w dowolnej kombinacji), zostały ocenione przez onkologa specjalizującego się w chorobach klatki piersiowej oraz chirurga klatki piersiowej. • Zaproponować chemioterapię pooperacyjną osobom z dobrym stanem sprawności (WHO 0 lub 1) i NSCLC w stadium T1a–4, N1–2, M0. • Rozważyć chemioterapię pooperacyjną u osób z dobrym stanem sprawności (WHO 0 lub 1) i NSCLC T2b–4, N0, M0 z guzami o średnicy większej niż 4 cm. • Zaproponować schemat chemioterapii skojarzonej oparty na cisplatynie jako chemioterapię uzupełniającą. • Osobom z NSCLC w stadium I–II, które kwalifikują się do operacji, nie należy proponować leczenia neoadjuwantowego poza badaniem klinicznym.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Nowotwory typu Pancoasta należy leczyć w taki sam sposób, jak inne typy NSCLC. Należy zaproponować terapię wielodyscyplinarną w zależności resekcji, stopnia zaawansowania nowotworu i stanu sprawności pacjenta. - W przypadku osób z operacyjnym NSCLC w stadium IIIA–N2, które mogą zostać poddane zabiegowi chirurgicznemu i są w stanie poddać się terapii wielodyscyplinarnej, należy rozważyć chemioradioterapię połączoną z zabiegiem chirurgicznym. - W przypadku osób z NSCLC w stadium IIIA–N2, które są poddawane chemioradioterapii i zabiegowi chirurgicznemu, należy zapewnić, aby zabieg chirurgiczny został zaplanowany na 3–5 tygodni po zakończeniu chemioradioterapii.

ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*), ChT - chemioterapia, RChT – radiochemioterapia, RT – radioterapia; EGFR – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*), NDRP/NSCLC – niedrobnokomórkowy rak płuca, PD-L1 – ligand programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death-ligand 1*)

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
docetaksel w monoterapii docetaksel + nintedanib	TAK	Biorąc pod uwagę dostępne dowody kliniczne oraz aktualną praktykę kliniczną, zarówno na arenie polskiej, jak i międzynarodowej, komparatorem dla tepotynibu 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.	Komentarz poniżej.

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym tepotynib w monoterapii obejmuje leczenie w drugiej i kolejnych liniach (...) po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny. Przyjęty zapis 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 sytuacji gdy nie były zastosowane w ramach pierwszej linii. Dodatkowo pacjenci kwalifikujący się do leczenia tepotynibem mogliby otrzymać leczenie chemioterapią nieopartą na platynie, inną niż docetaksel, tj. pemetrekse, co jest zgodne z wytycznymi PTOK, ASCO, NCI i NICE oraz inne refundowane w ramach katalogu chemioterapii (paklitaksel, gemcytabina lub winorelbina).

Z założenia, w pierwszej linii leczenia 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. Niemniej wg zapisu projektu programu lekowego wcześniejsze leczenie immunoterapią nie jest obligatoryjne.

Opcje terapeutyczne, tj. immunoterapia i chemioterapia nieoparta na platynie, inna niż docetaksel, np. pemetrekset są formalnie możliwe, choć ich zastosowanie jest znacząco ograniczone wcześniejszym leczeniem i/lub brakiem przeciwwskazań i mogą dotyczyć niewielkiej grupy pacjentów. Wg opinii ekspertów dotyczy to ok. 5% - 30% pacjentów.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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, TEP) w monoterapii, stosowany zgodnie z zapisami ChPL oraz planowanymi modyfikacjami zapisów w programie lekowym B.6.	Niespełnienie kryteriów włączenia	-
Komparatory	- Docetaksel w monoterapii (DOC), - Nintedanib w skojarzeniu z docetaksem (DOC+NIN).	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	-
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: - jakikolwiek 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.	-
Inne kryteria	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych. Publikacje w języku angielskim i polskim.	- raporty badań klinicznych, - listy do redakcji. - publikacje w innych językach niż angielski i polski	-

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 jednoramienne, kohortowe badanie kliniczne II fazy VISION. Badanie opisano w głównej publikacji Mazieres 2023 (z datą odcięcia danych 22 listopada 2022 roku) oraz w publikacji Paik 2020, trzech abstraktach konferencyjnych (Smit 2022, Viteri 2023, Reinmuth 2024), w dokumentach udostępnionych przez firmę oraz w rejestrze badań klinicznych. Wyniki uzupełniono o dane pochodzące z analizy długoterminowej (z datą odcięcia 24 maja 2024 roku), opisaną w abstraktach konferencyjnych: Filip 2025, Gasking 2025, Gasking 2025a, Gasking 2025b, Gasking 2025c, Griesinger 2025, Mazieres 2025 Viteri 2025.

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących TEP z komparatorami, wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego typu MAIC (matching-adjusted indirect comparison), opisane w publikacji Batteson 2024.

Dodatkowo włączono jedno wieloośrodkowe, retrospektywne, obserwacyjne badanie przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (ang. *real-world evidence*, RWE) – Reale 2024. W badaniu poddano ocenie wyniki skuteczności i tolerancji pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecną mutacją METex14 uczestniczących w rejestrze ATLAS i leczonych min. TEP oraz jeden przegląd systematyczny Xiao 2026, którego wyniki wnioskodawca opisał w aneksie dołączonym analiz.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, Embase (via Ovid) oraz Cochrane, z zastosowaniem haseł dotyczących leku Tepmetko we wnioskowanym wskazaniu. Analitycy Agencji nie odnaleźli innych badań poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
VISION (Mazieres 2023) Źródło finansowania: Merck KGaA	Otwarte, jednoramienne, kohortowe badanie kliniczne II fazy, wieloośrodkowe Liczba ośrodków: 176 (ośrodki w Stanach Zjednoczonych, Austrii, Belgii, w Chinach, Francji, Niemczech, Izraelu, Włoszech, Japonii, Holandii, Polsce, Korei Południowej, Hiszpanii, Szwajcarii i na Tajwanie) Randomizacja: brak, Zasiepienie: brak Typ hipotezy: bd Okres obserwacji: 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. Interwencja: Tepotynib w dawce 450 mg na dobę	Kryteria włączenia: - 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 skierowanym 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 - 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	Pierwszorzędowy: - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate, ORR) Drugorzędowy: - 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.

		stosowały wysoce skuteczną antykoncepcję • podpisana, pisemna świadoma zgoda uczestnika lub przedstawiciela prawnego przed jakąkolwiek procedurą przesiewową dotyczącą badania.	
--	--	---	--

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 4.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

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

Wyniki oceny jakości badania wg wnioskodawcy, które zostały zweryfikowane przez analityków Agencji zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 5 AKL wnioskodawcy):

- *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 zaślepienie 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+) osiągnęli 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.*

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia syntezy wyników przedstawione przez Wnioskodawcę (rozdz. 5 AKL Wnioskodawcy):

- 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.

Ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami. Badanie VISION było próbą jednoramienną, w której nie zastosowano grupy kontrolnej. Każde porównanie pośrednie pomiędzy lekami jest obciążone znaczną niepewnością metodologiczną i interpretacyjną, wynikającą min. z heterogeniczności uwzględnionych badań.

Dodatkowo część wyników, w zakresie analizy skuteczności pochodziło z abstraktów konferencyjnych lub jako „dane Wnioskodawcy” i nie zostały do tej pory opublikowane.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

4.2.1.1. Badanie VISION

Badanie VISION pierwotnie zostało podzielone na dwie części. W części pierwszej skupiono się na ocenie kohorty A i B (kohorta B obejmowała pacjentów posiadających ujemny wynik na obecność mutacji METex14), natomiast w części drugiej włączono 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.

W analizie uwzględniono łączne wyniki dla kohorty A (rekrutacja od września 2016 do grudnia 2019 roku, n=152) i kohorty 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, z wyodrębnieniem subpopulacji wcześniej leczonej (2L+), zgodnie z populacją wnioskowaną.

Dla analizy głównej, z datą odcięcia danych 20 listopada 2022 roku, mediana czasu obserwacji wynosiła ponad 35,0 miesiące dla pacjentów z kohorty A i dłuższej niż 18,0 miesiące dla pacjentów z kohorty C. Łącznie dla kohorty A+C mediana czasu obserwacji wynosiła 32,6 miesiące.

Populację badania VISION, zawartą w kohorcie A i C ogółem, stanowili dorośli pacjenci ze średnią wieku wynoszącą 72,0 lata (zakres: 41-94). 50,8% była płci żeńskiej. Większość stanowili pacjenci rasy białej, a następnie azjatyckiej (odpowiednio 62,3% i 33,9%). U 80,5% pacjentów zdiagnozowano raka o histologii gruczołowej.

Pierwszorzędowy punkt końcowy

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response*, OR) na podstawie oceny przeprowadzonej przez Niezależny Komitet Oceniający (ang. *Independent Review Committee*, IRC).

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 32,6 miesiące 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, wśród których odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 45,0% (95% CI: 36,8; 53,3).

Tabela 8. Wyniki skuteczności dla wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR) u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023).

Punkt końcowy	Populacja ogólna, N=313	Populacja wcześniej leczona (2L+), N=149
ORR, n (%) [95% CI]	161 (51,4%) [45,8; 57,1]	67 (45,0%) [36,8; 53,3]

Drugorzędowe punkty końcowe

Wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. *disease control rate*) odnotowano u 76,0% (95% CI: 70,9-80,7) pacjentów z populacji ogólnej oraz u 73,8% (95% CI: 66,0; 80,7) pacjentów wcześniej leczonych.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 18,0 miesiące (95% CI: 12,4-46,4) w populacji ogólnej i 12,6 miesiące w populacji pacjentów wcześniej leczonych. Mediana PFS wyniosła 11,2 miesiące (95% CI: 9,5; 13,8) w populacji ogólnej oraz 11,0 miesiące (95% CI: 8,2; 13,7) w populacji pacjentów wcześniej leczonych. Mediana OS wynosiła 19,6 miesiące (95% CI: 16,2; 22,9), przy łącznej liczbie 200 zgonów w populacji ogólnej oraz 19,3 miesiące (95% CI: 15,6; 22,3) wśród pacjentów wcześniej leczonych.

Tabela 9. Wyniki skuteczności u pacjentów z kohorty A + C, zgodnie z oceną IRC (Mazieres 2023).

Punkt końcowy		Populacja ogólna, N=313	Populacja wcześniej leczona (2L+), N=149
DRC, wskaźnik kontroli choroby* n (%) [95% CI]		238 (76,0%) [70,9; 80,7]	110 (73,8%) [66,0; 80,7]
DOR, czas trwania odpowiedzi** mediana [95% CI] (miesiące)		18,0 [12,4; 46,4]	12,6 [9,5; 18,5]
PFS, przeżycie wolne od progresji	liczba pacjentów, u których wystąpiła progresja lub zgon, n (%)	165 (52,7%)	84 (56,4%)
	mediana [95% CI] (miesiące)	11,2 [9,5; 13,8]	11,0 [8,2; 13,7]
OS, przeżycie całkowite	liczba pacjentów, u których wystąpił zgon, n (%)	200 (63,9%)	102 (68,5%)
	mediana [95% CI] (miesiące)	19,6 [16,2; 22,9]	19,3 [15,6; 22,3]
Wskaźnik 12-miesięcznego przeżycia % [95% CI]		72,0% [59; 81]	68,0% [59; 75]
Wskaźnik 24-miesięcznego przeżycia % [95% CI]		48,0% [35; 59]	38,0% [30; 46]

* zdefiniowany jako czas od daty rozpoczęcia leczenia do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co nastąpi wcześniej.

** zdefiniowany jako czas od daty pierwszej udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi (całkowitej lub częściowej) na leczenie do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co nastąpi wcześniej.

Analiza długoterminowa

Analiza długoterminowa, z datą odcięcia 20 maja 2024 obejmowała 7,5 miesiąca okresu leczenia (19 pacjentów otrzymywało tepotynib przez ≥ 48 miesięcy a maksymalny okres leczenia wynosił 83 miesiące), natomiast okres obserwacji powyżej 3 lat. Wyniki analizy długoterminowej były spójne z wynikami z głównej publikacji, niemniej wyniki dostępne są jedynie w formie abstraktów konferencyjnych. Zgodnie z wynikami:

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

Jakość życia

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.

4.2.1.2. Badanie RWE Reale 2024

Celem głównym badania była ocena profilu bezpieczeństwa terapii kapmatynibem lub tepotynibem u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją METex14. Cele wtórne obejmowały ocenę skuteczności terapii celowanej oraz analizę potencjalnych zależności między cechami klinicznymi, patologicznymi i molekularnymi a efektywnością leczenia. Od lipca 2020 do lipca 2023 roku włączono łącznie 146 pacjentów z zaawansowanym rakiem NDRP z mutacją METex14, w tym 34 (23%) było leczonych tepotynibem.

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 (n=23), 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.

4.2.1.3. Wyniki analizy MAIC

Wyniki analizy MAIC pochodzą z publikacji Batteson 2024, w której porównywano skuteczności tepotynibu, na podstawie 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 przedstawiono jako medianę PFS i OS oraz łączny przyrost lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

W zakresie oceny PFS, TEP wykazuje medianę PFS dłuższą o 6,4 miesiąca w porównaniu z DOC (mediana PFS: TEP=9,7, DOC= 3,2 miesiąca). Oszacowana mediana PFS dla TEP jest dłuższą o 5,1 miesiąca w porównaniu z DOC+NIN (mediana PFS: TEP= 8,5, DOC+NIN =3,5 miesiąca).

W zakresie oceny OS, TEP wykazuje medianę przeżycia dłuższą o 12,8 miesiąca w porównaniu z DOC (mediana OS: TEP=21,8, DOC=9,0 miesiąca). Oszacowana mediana OS dla TEP jest dłuższą o 5,1 miesiąca w porównaniu z DOC+NIN (mediana OS: TEP= 18,2, DOC+NIN =13,1 miesiąca).

W populacji wcześniej leczonej, szacuje się, że TEP 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 DOC w monoterapii oraz w porównaniu DOC+NIN, z czego odpowiednio +0,74 i +0,54 przypada na stan „bez progresji”.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

4.2.2.1. Badanie VISION

W badaniu VISION (Mazieres 2023) łącznie dla kohorty A i kohorty C (data odcięcia danych: 20 listopada 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. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse event*, TRAE) wystąpiły u 287 pacjentów (91,7%), przy czym u 109 (34,8%) pacjentów miało 3. lub wyższy stopień nasilenia, u 105 (33,5%) pacjentów konieczna była redukcja dawki, a 46 (14,7%) pacjentów przerwało leczenie z powodu TRAE.

Tabela 10. Wyniki analizy bezpieczeństwa u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2023).

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

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.

Tabela 11. Wyniki analizy bezpieczeństwa u pacjentów z kohorty A + C (Mazieres 2023)

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

4.2.2.2. Badanie RWE Reale 2024

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.

4.2.2.3. Wyniki analizy MAIC

W publikacji Batteson 2024, w której porównywano skuteczności tepotynibu, na podstawie badania VISION, względem docetakselu w monoterapii (badanie REVEL) i docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem (badanie LUME-Lung 1) nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa.

4.2.2.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

AKL 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, częstotliwości 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.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

W analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów-użyteczności (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Tepmetko (tepotynib) porównano z docetakselem w monoterapii oraz nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.

Populacja docelowa

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli chorzy z zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji typu *MET exon 14 skipping* (METex14).

Perspektywa

Płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) tożsama z perspektywą wspólną.

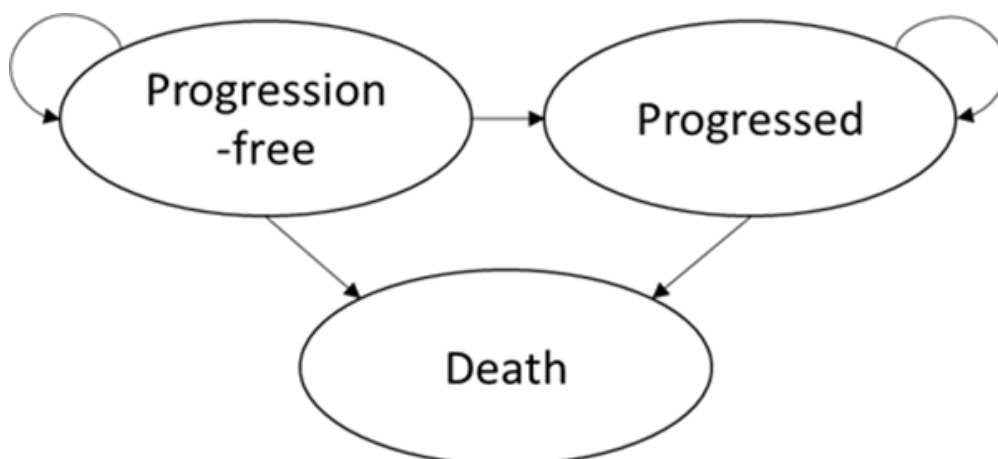
Horyzont czasowy

Horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni. Przyjęto długość horyzontu równą 30 lat. W modelu wykorzystano długość cyklu równą 7 dni, ponieważ uznano ją za wystarczającą, aby uchwycić różne schematy dawkowania uwzględnione w modelu. Ze względu na krótki czas trwania cyklu, w modelu ekonomicznym nie zastosowano korekty połowy cyklu.

Model

W analizie ekonomicznej wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę.

Model składa się z modelu Markowa.



Rysunek 1. Schemat modelu Markowa [źródło AE wnioskodawcy]

Wykorzystano model typu *partitioned survival* z trójstanową strukturą stanów zdrowia:

- przed progresją choroby;
- progresja choroby;

- zgon.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną oparto nad podstawie badania VISION oraz porównania pośredniego typu MAIC dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty kolejnych linii leczenia;
- koszty opieki terminalnej.

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności stanów zdrowia uzyskano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L zebranych w badaniu VISION.

Szczegóły znajdują się w rozdz. 2.9 AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Tabela 12. Wyniki analizy podstawowej, porównanie z docetakselem w monoterapii

Parametr	Tepotynib	Docetaksel
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Z RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		
Bez RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		368 987,88

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tepotynibu w miejsce docetakselu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania tepotynib vs docetaksel wyniósł (z RSS) oraz 368 987,88 zł/QALY (bez RSS).

Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetaksemem

Parametr	Tepotynib	Nintedanib + Docetaksel
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Z RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		
Bez RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		370 084,42

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tepotynibu w miejsce nintedanibu w skojarzeniu z docetaksemem jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania tepotynib vs nintedanib + docetaksel wyniósł (z RSS) oraz 370 084,42 zł/QALY (bez RSS). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 14. Wyniki analizy progowej

Wartość progowa ceny zbytu netto leku [zł]	Docetaksel	Nintedanib+docetaksel
Z RSS		
Tepmetko, tabletki powlekane, 225 mg, opakowanie 60 szt.		
Bez RSS		
Tepmetko, tabletki powlekane, 225 mg, opakowanie 60 szt.		

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości prog³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

Analiza CUR

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, zdaniem analityków Agencji **zachodzą przesłanki do zastosowania art. 13 ustawy o refundacji.**

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tepmetko, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi

³ 244 821 zł/QALY

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

- *Scenariuszowa analiza wrażliwości*

W scenariuszowej analizie wrażliwości, przyjęto alternatywne założenia, bądź manipulowano wartościami kilku parametrów.

Dla porównania tepotynibu z docetakselem w monoterapii największą zmianę wyniku inkrementalnego otrzymano przy zmianie kryterium: brak uwzględnienia RDI [REDACTED] oraz źródło danych dotyczących użyteczności Chouaid 2013 3L/4L, [REDACTED].

Dla porównania tepotynibu z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem największą zmianę wyniku inkrementalnego otrzymano przy zmianach kryterium: 10-letni horyzont analizy [REDACTED], brak uwzględnienia RDI (średnia intensywność dawkowania, ang. *relative dose intensity*) [REDACTED], źródło danych dotyczących użyteczności Chouaid 2013 3L/4L [REDACTED] oraz modelowanie OS dla ramienia nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem [REDACTED].

Dla obu przeprowadzonych porównań, pozostałe scenariusze miały znacznie mniejszy wpływ na wartość współczynnika ICUR.

- *Probabilistyczna*

Dla porównania tepotynibu z docetakselem w monoterapii średni koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej z RSS wyniósł [REDACTED], natomiast bez RSS wyniósł 375 444 zł/QALY, a wzrost ICUR wynika przede wszystkim ze wzrostu kosztu inkrementalnego o 1,7%.

Dla porównania tepotynibu z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem średni koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej z RSS wyniósł [REDACTED], natomiast bez RSS wyniósł 357 334 zł/QALY, a niższy ICUR wynika przede wszystkim ze spadku kosztu inkrementalnego o 3,4%.

Parametry użyte w analizach wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 3.2 AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 15. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK / ?	Więcej informacji znajduje się w rozdz. 3.3. niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	Wykonano CUA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	-

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia AE przedstawione przez Wnioskodawcę (rozdz. 4 AE Wnioskodawcy):

- Ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących terapię tepotynibem z docetakselem w monoterapii oraz nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny. Model ekonomiczny umożliwia porównanie tepotynibu z wymienionymi komparatorami w oparciu o analizę MAIC.
- 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. Analiza MAIC wymaga dostępu do danych indywidualnych pacjentów przynajmniej jednej interwencji. 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).
- W analizie MAIC uwzględniono jedno badanie dot. tepotynibu – nierandomizowane i jednoramienne badanie VISION, jedno badanie randomizowane dla docetakselu w monoterapii (REVEL) oraz 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.
- Ograniczenie analizy stanowi również konieczność ekstrapolacji danych dotyczących skuteczności leczenia poza czas trwania obserwacji w badaniu. Wynika to z faktu, że horyzont czasowy analizy ekonomicznej był dłuższy niż okres obserwacji badania. Aby zapewnić wiarygodność predykcji, proces ekstrapolacji oparto na odpowiednich kryteriach statystycznych (takich jak AIC i BIC) oraz ocenie zgodności wizualnej. W ramach scenariuszy analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne rozkłady dopasowane do krzywych, aby lepiej oddać niepewność związaną z dopasowaniem modeli. Wszystkie działania miały na celu zminimalizowanie wpływu ekstrapolacji na rzetelność wyników.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Dane skuteczności i bezpieczeństwa w AE zaczerpnięto z AKL, wobec czego ograniczenia analizy klinicznej wnioskodawcy pośrednio wpływają na ograniczenia analizy ekonomicznej.

Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził trzy typy walidacji: wewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną.

Walidacja wewnętrzna

Sprawdzono poprawność działania modelu poprzez testowanie wartości skrajnych i zerowych kluczowych parametrów oraz poprawność równowagi stanów w kolejnych cyklach modelu. Nie stwierdzono błędów w strukturze modelu ani wprowadzonych danych.

Walidacja konwergencji

Porównano model z dostępnymi analizami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Zidentyfikowano jeden abstrakt konferencyjny (Karttunen 2024) oceniający efektywność kosztową zastosowania tepotynibu do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością zaburzeń prowadzących do pominięcia eksonu 14 genu MET (METex14), którzy wymagają leczenia systemowego po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny, w warunkach fińskiego systemu ochrony zdrowia. W ramach analizy wykorzystano trójstanowy model typu *partitioned survival*, który posłużył do oszacowania kosztów, efektów zdrowotnych oraz współczynnika efektywności kosztowej w horyzoncie czasowym analizy podstawowej wynoszącym 25 lat. Parametry dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa oraz użyteczności zaczerpnięto z badania fazy II VISION, które stanowiło główne źródło danych, uzupełnione opiniami ekspertów oraz danymi kosztowymi z literatury. Badanie KEYNOTE-010 wykorzystano do przygotowania komparatora, reprezentującego pacjentów otrzymujących docetaksel – aktualny standard leczenia w tej populacji w Finlandii. Wyniki badań klinicznych ekstrapolowano w celu modelowania przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego. Zarówno koszty, jak i efekty dyskontowano przy użyciu rocznej stopy dyskontowej równej 3%. Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz analizy scenariuszowe, aby ocenić wpływ i zakres niepewności przyjętych założeń. Analizy wrażliwości wykazały, że względna intensywność dawki tepotynibu oraz parametry związane z kolejnymi liniami leczenia mają istotny wpływ na opłacalność. W analizie przeprowadzonej przez Karttunen 2024 stwierdzono, że tepotynib zapewnia istotną kliniczną korzyść w populacji pacjentów cierpiących na ciężką postać nowotworu oraz stanowi potencjalnie opłacalną opcję terapeutyczną, biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną w Finlandii.

Walidacja zewnętrzna

Do walidacji modelu wykorzystano zewnętrzne źródła danych, które obejmują szereg opublikowanych badań, w tym:

- retrospektywne badania typu *real-world* dotyczące pacjentów z NDRP z mutacją ME-TeX14 leczonych immunoterapią lub chemioterapią (Awad 2019, Sabari 2018, Guisier 2020);
- najnowsze dane z badań klinicznych dotyczących szerszej populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP (KEYNOTE-024, KEYNOTE-189, KEYNOTE-042, KEYNOTE-010, CheckMate 017, CheckMate 057, PROFILE 1014);
- badania typu *real-world* dotyczące starszych pacjentów z zaawansowanym NDRP typu *wild-type* leczonych immunoterapią lub chemioterapią (Cramer-van der Welle 2021, Gajra 2018, Arias Ron 2021);
- najnowsze dane z badań pacjentów z NDRP i mutacją METex14 po leczeniu inhibitorem MET (GEOMETRY, Lu 2021).

Brak jest zewnętrznych źródeł danych umożliwiających porównanie wyników dla docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem poza badaniem LUME-Lung 1 wykorzystanym w analizie ekonomicznej.

Szczegóły znajdują się w rozdz. 2.15.3 AE wnioskodawcy.

Ocena danych wejściowych założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie z wykorzystaniem alternatywnych wartości dotyczących kosztów leczenia, sposobu modelowania, definicji remisji i użyteczności zdrowia.

Wszystkie ograniczenia wynikające z analizy klinicznej stanowią także ograniczenia analizy ekonomicznej. Z uwagi na fakt, że analiza ekonomiczna opiera się na danych klinicznych, wszelkie niepewności, ograniczenia metodologiczne lub brak jednoznaczności w wynikach badań klinicznych przekładają się bezpośrednio na ograniczenia w ocenie efektywności kosztowej.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji wykonali obliczenia własne z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy. Opis uwzględnionych parametrów oraz wyniki analizy przedstawiono w tabelach poniżej.



Tabela 16. Opis scenariuszy analizy krokowej Agencji

Scenariusz analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie AOTMiT	Uzasadnienie
1			

Tabela 17. Wyniki scenariuszowej analizy krokowej – wyniki farmakoeconomiczne oraz ceny progowe (oszacowania Agencji)

Scenariusz analizy	Δ Koszt [zł]	Δ QALY	ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN/opak.]
BC wnioskodawcy				
1				



6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Płatnika publicznego, tożsama z perspektywą wspólną.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy odpowiadający czasowi obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.

Struktura modelu

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Do oszacowań wielkości populacji docelowej wykorzystano źródła:

- opinie eksperckie,
- publikacje oraz wytyczne kliniczne,
- dane KRN,
- założenia i oszacowania własne Wnioskodawcy.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.1. BIA wnioskodawcy

Udziały w rynku

W ramach scenariusza istniejącego przyjęto założenie, że pacjenci stosujący docetaksel w monoterapii (wymagający terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny) stanowią [REDAKTOWANO], a pacjenci przyjmujący nintedanib w skojarzeniu z docetakselem [REDAKTOWANO].

W scenariuszu nowym przyjęto że wnioskowana technologia [REDAKTOWANO]

Dawkowanie

Zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL Tepmetko Zalecana dawka to 450 mg tepotynibu (2 tabletki) przyjmowane raz na dobę.

Uwzględnione koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty podania,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

*pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w ramach RDTL

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) – z RSS

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty tepotynibu (zł)						
Koszty leków (zł)						
Koszty podania (zł)						
Koszty diagnostyki i monitorowania (zł)						
Koszty zdarzeń niepożądanych (zł)						
Koszty sumaryczne (zł)						

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) – bez RSS

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty tepotynibu (zł)						
Koszty leków (zł)						
Koszty podania (zł)						
Koszty diagnostyki i monitorowania (zł)						
Koszty zdarzeń niepożądanych (zł)						
Koszty sumaryczne (zł)					9 722 203,47	18 440 379,01

Wyniki BIA z RSS wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi wydatkami budżetu NFZ w wariantcie podstawowym w I roku analizy wyniosą [redacted] oraz 14 075 640 zł (bez RSS), z kolei w II roku analizy [redacted] oraz 18 440 379 zł (bez RSS).

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w przeprowadzonej analizie wpływu na budżet oprócz podstawowego wariantu analizy zaprezentował również alternatywne warianty analizy: maksymalny oraz minimalny. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant minimalny/ wariant maksymalny) – z RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty tepotynibu (zł)						
minimalny						
maksymalny						
Koszty leków (zł)						
minimalny						
maksymalny						
Koszty podania (zł)						
minimalny						
maksymalny						
Koszty diagnostyki i monitorowania (zł)						
minimalny						
maksymalny						
Koszty zdarzeń niepożądanych (zł)						
minimalny						
maksymalny						
Koszty sumaryczne (zł)						
minimalny						
maksymalny						

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant minimalny/ wariant maksymalny) – bez RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty tepotynibu (zł)						
minimalny						
maksymalny						
Koszty leków (zł)						
minimalny						
maksymalny						
Koszty podania (zł)						
minimalny						
maksymalny						
Koszty diagnostyki i monitorowania (zł)						
minimalny						
maksymalny						
Koszty zdarzeń niepożądanych (zł)						
minimalny						
maksymalny						
Koszty sumaryczne (zł)						
minimalny					8 838 366,79	16 763 980,92
maksymalny					10 606 040,15	20 116 777,10

Zarówno z RSS, jak i bez RSS, w wariantcie minimalnym wartości osiągnęły oszacowań dla analizy podstawowej w pierwszym i drugim roku analizy. Oznacza to, że w tym wariantcie obciążenie budżetu NFZ mogłoby być w porównaniu z wariantem najbardziej prawdopodobnym. Natomiast wariant

maksymalny wskaźnik wartości sięgające [REDAKTOWANO] oszacowań dla analizy podstawowej. W tym wariancie budżet NFZ musiałby uwzględnić potencjalny [REDAKTOWANO] względem wariantu prawdopodobnego.

W ramach analizy wrażliwości testowano także alternatywne scenariusze i wartości kluczowych parametrów modelu. Parametry podlegające ocenie w ramach analizy wrażliwości oraz wartości w wariancie minimalnym oraz maksymalnym uwzględniały:

- zmianę odsetka występowania mutacji METex14 wśród pacjentów (zwiększenie częstości występowania),
- zmiany udziałów w rynku aktualnie stosowanych leków.

Wykazano, że zmiana odsetka pacjentów z mutacją METex14 spowoduje [REDAKTOWANO] Zmiana udziału w rynku dla docetakselu w monoterapii oraz nintedanibu w skojarzeniu z docetaksem spowoduje [REDAKTOWANO]

Parametry użyte w analizie wrażliwości, uzasadnienie zmienności oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności wskazano w rozdziale 2.6. BIA wnioskodawcy. Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w rozdz. 3.5. BIA wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczebność populacji stosująca wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym będzie wynosiła [REDAKTOWANO] zarówno I jak i II roku refundacji. Założenie to zostało oparte na najnowszych dostępnych danych z KRN, wskazujących na niższe wartości rejestrowanych zachorowań z 2023 r. w porównaniu do danych raportowanych w poprzednich latach.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Horyzont czasowy analizy: 2-letni.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca założył [REDAKTOWANO] udziałów w rynku w przypadku objęcia wnioskowanej technologii refundacją. Założenie nie zostało poparte dodatkowymi źródłami. Wnioskodawca nie przedstawił również alternatywnych scenariuszy testujących założenia o zmianie udziałów w rynku leków w scenariuszu nowym. Dodatkowo ankietowana przez Agencję ekspertka dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej wskazała, że po objęciu refundacją wnioskowanej technologii z leczenia skorzystałoby około 10% pacjentów (w leczeniu II linii).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Przyjęte w analizie komparatory są spójne pomiędzy analizami AE, AKL oraz BIA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	Produkt leczniczy Tepmetko nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zgodnie z przedstawionymi szacunkami w pierwszym roku refundacji z terapii tepotynibem skorzysta prawdopodobnie [redacted] Wniosek refundacyjny dotyczy opakowań leku Tempetko zawierającego: • tabl. powł., 225 mg, 60 szt. Zadeklarowane przez wnioskodawcę we wniosku roczne wielkości dostaw poszczególnych dawek tepotynibu pozwolą na pokrycie zapotrzebowania podstawowego leczenia.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Poza analizą wariantów minimalnego i maksymalnego opartych na liczebności populacji docelowej, wnioskodawca przeprowadził także analizę wrażliwości, w której testował wpływ alternatywnych wartości wybranych parametrów.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia BIA przedstawione przez Wnioskodawcę (rozdz. 6 BIA Wnioskodawcy):

- Ograniczeniem analizy jest nieoptymalny zasób danych epidemiologicznych na wybranych etapach szacowania populacji docelowej. Oszacowanie liczby zachorowań na raka płuca w Polsce oparto na danych z Krajowego Rejestru Nowotworów. W oszacowaniach populacji docelowej przyjęto konserwatywne założenie, że liczba nowych pacjentów z rakiem płuca będzie stała w horyzoncie analizy i wyniesie 21 042, zgodnie z danymi dla 2023 roku raportowanymi przez KRN. Powyższe założenie przyjęto ze względu na fakt, że prognoza liczby zachorowań przeprowadzona w oparciu o trend liniowy wyznaczony z danych KRN wskazuje na wzrost liczby zachorowań na raka płuca, jednak otrzymane wartości są niższe w porównaniu do danych raportowanych przed pandemią COVID-19. Dane dotyczące zachorowalności, które zostały przyjęte w analizie pochodzą z 2023 roku i są najnowszymi dostępnymi danymi.
- Ograniczenie analizy stanowi niepewność związana z danymi dotyczącymi odsetka pacjentów poddawanych zaawansowanej diagnostyce molekularnej w Polsce. Warunkiem kwalifikacji do leczenia lekiem Tepmetko® jest potwierdzona obecność mutacji prowadzącej do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu oraz wykluczenie obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK. Nie odnaleziono danych literaturowych dot. częstości testowania w kierunku mutacji METex14 w Polsce. Wobec powyższego przyjęto założenie za opinią eksperta klinicznego, [redacted]
- Kolejnym ograniczeniem jest niepewność związana z danymi dotyczącymi odsetka pacjentów z mutacją METex14. Odnaleziono informacje pochodzący z przeglądu piśmiennictwa, głównie światowego, co wiąże się z ryzykiem mniejszej adekwatności danych względem populacji pacjentów z Polski. Potwierdzenie danych prezentowanych w publikacji Mazieres 2023 odnaleziono w analizie molekularnych czynników predykcyjnych w ramach rutynowej diagnostyki pacjentów z rakiem płuca w Polsce, przeprowadzonej przez firmę Oncogene Diagnostics. Wyniki analizy zaprezentowano podczas XII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka w Bydgoszczy we wrześniu 2023 roku.
- Ograniczenie analizy stanowią założenia dotyczące udziału w rynku docetakselu w monoterapii oraz nintedanibu w skojarzeniu z docetaksem. Odnaleziono dane literaturowe dotyczące NDRP z mutacją METex14, tj. przegląd systematyczny Mazieres 2023 oraz badanie Wolf 2023, nie prezentują informacji na temat leczenia z zastosowaniem nintedanibu. Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z opinią ekspertów klinicznych uzyskaną podczas Advisory Board, obecnie około [redacted] pacjentów z NDRP i mutacją METex14 leczonych jest nintedanibem (dane Wnioskodawcy). Nintedanib jest obecnie refundowany w leczeniu NDRP w ramach PL B.6. Zgodnie z zapisami obowiązującego PL B.6, chorzy na NDRP o typie gruczolowym otrzymują nintedanib w ramach leczenia kolejnej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, chemioimmunoterapii). Nintedanib stosowany jest wraz z docetaksem. Kryteria kwalifikacji do terapii nintedanibem w ramach PL B.6 obejmują dorosłych pacjentów z rozpoznaniem histologicznie lub cytologicznie rakiem gruczolowym płuca, wykluczenie

obecności mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* oraz stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia) (Obwieszczenie MZ). W 2014 r. Europejska Agencja Leków (EMA) zatwierdziła stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem płuca po niepowodzeniu chemioterapii pierwszej linii. Decyzja ta opierała się na wynikach badania LUME-Lung 1, w którym pierwszorzędnym punktem końcowym był czas przeżycia bez progresji. Wyniki badania wskazują, że dodanie nintedanibu do docetakselu spowodowało statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu o 23% dla populacji z gruczolakorakiem (PFS dla nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem: 4,0 miesiące, PFS dla docetakselu: 2,8 miesiąca; HR 0,77; 95% CI: 0,62-0,96) (ChPL Vargatef®). W związku z powyższym w ramach analizy założono, że

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W związku z faktem, że wszystkie koszty analizy wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale BIA.
- W ramach analizy ekonomicznej przedstawiono szersze spektrum kategorii kosztowych. Wnioskodawca w analizie wpływu na budżet pominął kategorie kosztowe takie jak koszty opieki terminalnej czy koszty leczenia w kolejnej linii w przypadku niepowodzenia leczenia.
- Przedstawione przez Wnioskodawcę udziały w scenariuszu nowym analizy zakładają udziałów przez wnioskowaną technologię i zostały oparte wyłącznie na założeniach własnych. Wnioskodawca nie przedstawił alternatywnych wariantów udziałów w rynku leków w scenariuszu nowym w ramach analizy wrażliwości. Dodatkowo ankietowana przez Agencję ekspertka dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej wskazała, że po objęciu refundacją wnioskowanej technologii z leczenia skorzystałoby około 10% pacjentów (w leczeniu II linii).

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji wykonali obliczenia własne z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy. Opis uwzględnionych parametrów oraz wyniki analizy przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 24. Przyjęty scenariusz obliczeń własnych Agencji

Scenariusz analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie AOTMIT	Uzasadnienie
1			

Tabela 25. Wyniki scenariuszowej analizy krokowej – wyniki inkrementalne analizy wpływ na budżet (oszacowania Agencji)

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

- Według opinii KW dr n. med. Joanny Streb w projekcie programu lekowego „warto rozważyć rozszerzenie kryteriów kwalifikacji o chorych w stopniu sprawności 2 według klasyfikacji Zubroda – WHO lub ECOG (obecnie jest 0-1). Publikowane ostatnio wyniki badań typu RWE, dowodzą korzyści jakie odnoszą chorzy w gorszym stanie sprawności (Pecci 20254). Jednocześnie profil bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem tepotynibu wydaje się korzystny u chorych w gorszym stanie sprawności.”
- Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego tepotynib obejmuje leczenie w drugiej i kolejnych liniach (...) po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny. Przyjęty zapis oznacza, że wcześniejsze leczenie może obejmować tylko immunoterapie lub tylko chemioterapie z platynami lub immunoterapie i chemioterapie opartą na platynach. Ewentualne określenie, jaka terapia musi zostać obligatoryjnie podjęta przed zastosowaniem leku Tepmetko wymaga doprecyzowania w zapisach programu lekowego.

⁴ Pecci F, et al. First-Line MET Tyrosine Kinase Inhibitors versus Immunotherapy ± Chemotherapy for Patients with MET Exon 14 Skipping Mutant Metastatic NSCLC. *Clinical Cancer Research*. 2025;31(22):4802–4813. Badanie dotyczy pierwszej linii leczenia

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Tepmetko (tepotynib) we wskazaniu: leczenie II i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14. (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.06.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Tepmetko*, *tepotynib*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną, cztery rekomendacje pozytywne warunkowo, jedną rekomendację negatywną oraz jedną w trakcie oceny (Medicinradet 2026). Rekomendacja PBS wydała pozytywną rekomendację dla tepotynibu, zaleciła włączenie go do wykazu leków przeznaczonych do leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium IIIB) lub przerzutowym (stadium IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC), u których stwierdzono obecność mutacji protoonkogenu MET, czyli receptora kinazy tyrozynowej (MET), powodującej pominięcie eksonu 14 (METex14sk). Rekomendacje pozytywne warunkowo wydane przez NCPE, SMC, NICE oraz TLV, jako warunek wskazano zapewnienie efektywności kosztowej, dostarczenie go zgodnie z umową handlową oraz obniżenie rzeczywistego kosztu terapii dla płatnika poprzez zawarcie poufnej umowy finansowej. W rekomendacji negatywnej CDA-AMC, wskazano brak możliwości wykazania przewagi nad innymi terapiami. G-BA wskazuje na brak dodatkowej korzyści klinicznej (lek Tepmetko pozostaje refundowany, ale bez uznania wyższej wartości klinicznej).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 26. Rekomendacje refundacyjne dla Tepmetko (tepotynib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NCPE 2023 (Irlandia)	W leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC), wykazującymi zmiany prowadzące do pominięcia genu mezenchymalno-nabłonkowego czynnika przejściowego ekson 14. (METex14), którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na platynie.	Rekomendacja pozytywna warunkowo NCPE po ocenie w listopadzie 2023 roku zaleca, aby tepotynib nie był brany pod uwagę do zwrotu kosztów, chyba że można poprawić efektywność kosztową w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Jednak podczas poufnych negocjacji cenowych przeprowadzonych w sierpniu 2024 roku, HSE zatwierdziło zwrot kosztów.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
G-BA 2022 (Niemcy)	W leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC), u których występują zmiany prowadzące do pominięcia eksonu 14. genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego (METex14) i którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na platynie.	Brak dodatkowej korzyści klinicznej Tepotynib nie wykazuje dodatkowych korzyści klinicznych w określonych populacjach pacjentów: - po monoterapii przeciwciałami PD-1/PD-L1 jako terapia pierwszego rzutu, - po chemioterapii opartej na platynie jako terapia pierwszego rzutu, - po kombinacji immunoterapii i chemioterapii jako terapia pierwszego rzutu.
SMC 2023 (Szkocja)	W leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) z mutacjami polegającymi na pominięciu eksonu 14. genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego (MET) (METex14).	Rekomendacja pozytywna warunkowo Agencja akceptuje tepotynib do stosowania w NHS Scotland w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami METex14. Zalecenia te mają zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS), który zapewnia efektywność kosztową, na której opierała się decyzja, lub PAS/ceny katalogowej równoważnej lub niższej.
CDA-AMC 2022 (Kanada)	W leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym, przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC), u których występują zmiany polegające na pominięciu eksonu 14. receptora kinazy tyrozynowej związanego z przejściem mezenchymalno-nabłonkowym (MET).	Rekomendacja negatywna CDA-AMC zaleca, aby nie refundować stosowania tepotynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) z mutacjami w genie METex14. Dostępne dane kliniczne (z badania VISION) nie były wystarczająco silne aby wykazać, czy leczenie tepotynibem przynosi korzyści pacjentom. Aktualne dane były nie porównawcze i obarczone dużą niepewnością – brakowało badań z grupą porównawczą, co uniemożliwiało wiarygodne określenie korzyści klinicznej w porównaniu ze standardowymi terapiami. Brak możliwości wykazania, że tepotynib daje rzeczywistą przewagę nad chemioterapią, immunoterapią lub ich kombinacją.
NICE 2022 (Wielka Brytania)	Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) z mutacjami polegającymi na pominięciu eksonu 14. genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego (MET) (METex14)	Rekomendacja pozytywna warunkowo Tepotynib jest zalecany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) z mutacjami w genie METex14 u osób dorosłych, wyłącznie pod warunkiem, że firma dostarczy tepotynib zgodnie z umową handlową.
PBS 2022 (Australia)	Leczenie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) z dodatnim wynikiem badania na obecność zmian polegających na pominięciu eksonu 14. genu MET	Rekomendacja pozytywna PBAC (komitet doradczy PBS) zaleciła włączenie tepotynibu do wykazu leków przeznaczonych do leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium IIIB) lub przerzutowym (stadium IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC), u których stwierdzono obecność mutacji protoonkogenu MET, czyli receptora kinazy tyrozynowej (MET), powodującej pominięcie eksonu 14 (METex14sk).
TLV 2023 (Szwecja)	Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) z mutacją polegającą na pominięciu eksonu 14 genu MET (METex14), po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na platynie	Rekomendacja pozytywna warunkowo Tepotynib jest refundowany w ramach systemu leków objętych świadczeniem, wyłącznie jako monoterapia u dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) z mutacją METex14, po wcześniejszym leczeniu, pod warunkiem ograniczenia stosowania do wskazanej populacji oraz pod warunkiem, że producent zapewni obniżenie rzeczywistego kosztu terapii dla płatnika poprzez zawarcie poufnej umowy finansowej typu risk-sharing (np. zwrot części kosztów leczenia).
Medicinradet 2026 (Dania)	W leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) z mutacjami polegającymi na pominięciu eksonu 14. (METex14)	Status: ocena w toku, planowana na 16 grudnia 2026 r.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
AWMSG 2022 (Walia)	Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc (NSCLC) z mutacjami pomijającym mutację eksonu 14. lub amplifikacją MET	Status: wykluczony z powodu oceny NICE.

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 27. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL (2L)		
Belgia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Bułgaria	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL (2L)		
Chorwacja	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL (2L)		
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Tak	Tak	Rozszerzone względem ChPL (1+2L)		
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL (2L)		
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Hiszpania	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL (2L)		
Holandia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL (2L)		
Irlandia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL (2L)		
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL kraju, z którego produkt jest zamawiany (zazwyczaj Szwajcaria - 1+2L; jeśli kraj z rejestracją EMA - 2L)		
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL (2L)		
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL (2L)		
Norwegia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Portugalia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Rumunia	Tak	Nie	Nie dotyczy		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL – rejestracja poza EMA (1+2L)		
Szwecja	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL (2L)		
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL (2L)		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Tepmetko jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W 11 krajach refundowany jest we wskazaniu zgodnym z ChPL (2L), w Czechach rozszerzone względem ChPL (1+2L), w Liechtenstein zgodnie z ChPL kraju, z którego produkt jest zamawiany (zazwyczaj Szwajcaria - 1+2L; jeśli kraj z rejestracją EMA - 2L), a w Szwajcarii zgodnie z ChPL – rejestracja poza EMA (1+2L).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza problemu decyzyjnego	Tepotynib (Tepmetko®) w II i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją METex14, Warszawa 2026
Analiza kliniczna	Tepotynib (Tepmetko®) w II i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją METex14, Warszawa 2026
Analiza ekonomiczna	Tepotynib (Tepmetko®) w II i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją METex14, Warszawa 2026
Analiza wpływu na budżet	Tepotynib (Tepmetko®) w II i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją METex14, Warszawa 2026
Aneks	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

Badania pierwotne i wtórne

	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) Harbours METex14 Skipping in the UK. <i>Target Oncol.</i> 2024 Mar;19(2):191-201.
Batteson 2024	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) Harbours METex14 Skipping in the UK. <i>Target Oncol.</i> 2024 Mar;19(2):191-201. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/10963552/bin/11523_2024_1038_MOESM1_ESM.pdf [dostęp: 10.07.2026 r.]
Dane Wnioskodawcy	TEPMETKO® (Tepotinib) in Advanced METex14-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Global Master Value Dossier, November 2023, version 3.0.
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. <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> 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. <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> 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. <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> 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. <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> 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.
Paik 2020	Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. <i>N Engl J Med.</i> 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. <i>ESMO Open.</i> 2024 Sep;9(9):103680.
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. <i>Annals of Oncology</i> 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.
	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. <i>JAMA Oncology.</i> Published online June 4, 2023.
Mazieres 2023 (VISION)	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. <i>JAMA Oncology.</i> Published online June 4, 2023
	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.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

NCPE 2023	National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland. https://www.ncpe.ie/tepotinib-tepmetko-hta-id-22025/ [Dostęp: 23.06.2026 r.]
G-BA 2022	Gemeinsamer Bundesausschuss. https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5606/2022-09-01_AM-RL-XII_Tepotinib_D-781_EN.pdf [Dostęp: 23.06.2026 r.]
SMC 2023	Scottish Medicines Consortium. https://scottishmedicines.org.uk/media/7359/tepotinib-tepmekto-resub-final-dec-2022-updated-211222docxfor-website.pdf [Dostęp: 23.06.2026 r.]
CDA-AMC 2022	Canadian Journal of Health Technologies. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0255%20Tepmetko%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final.pdf [Dostęp: 23.06.2026 r.]
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence. https://www.nice.org.uk/guidance/ta789/resources/tepotinib-for-treating-advanced-non-small-cell-lung-cancer-with-met-gene-alterations-pdf-82611565234117 [Dostęp: 23.06.2026 r.]
PBS 2022	The Pharmaceutical benefits Scheme. Australian Government. Department of Health, Disability and Ageing. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2022-03/pbac-web-outcomes-03-2022-v7.pdf [Dostęp: 23.06.2026 r.]
TLV 2023	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-04-21-tepmetko-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransad-subvention.html [Dostęp: 23.06.2026 r.]
Medicinradet 2026	https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/tepotinib-tepmetko-ikke-smacellet-lungekraeft-nsclc [Dostęp: 23.06.2026 r.]
AWMSG 2022	https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/tepotinib-tepmetko/ [Dostęp: 23.06.2026 r.]
ASCO 2026	Therapy for Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline. Version 2026.3.2 Last Updated: May 28, 2026
NCCN 2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2026 – March 13, 2026
NCI 2025	https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_484225 [data dostępu: 10.06.2026 r.]
NICE 2024	Lung cancer: diagnosis and management NICE guideline Published: 28 March 2019 Last updated: 8 March 2024
PTOK 2025	Krzakowski M, Jassem J et al. Nowotwory klatki piersiowej. Onkol Prakt Klin Edu 2025: Version of Record. DOI: 10.5603/owpk_edu.106111.
ESMO Living Guidelines 2026	ESMO Living Guideline Oncogene-Addicted Metastatic NSCLC, https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/management-of-advanced-and-metastatic-disease/stage-iv-mnslc-molecular-tests-positive-ntrk-met-ret-her2-kras-g12c-nrg1-c-met [data dostępu: 10.06.2026 r.]
Pozostałe publikacje	
ChPL Tepmetko	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tepmetko (ostatnia aktualizacja: 17.04.2026 r.)
Chorostowska-Wynimko 2020	Chorostowska-Wynimko, J. (2020). Rak płuca w 2020 r. Lekarz POZ, 6(6), 349-351.
Awad 2016	Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. J Clin Oncol. 2016 Mar 1;34(7):721-30.
GLOBOCAN 2022	https://gco.iarc.fr/today/ [dostęp 17.06.2026 r.]
Houda 2024	Houda, I., Dickhoff, C., Uyl-de Groot, C. A., Damhuis, R. A. M., Reguart, N., Provencio, M., Levy, A., Dziadziuszko, R., Pompili, C., Di Maio, M., Thomas, M., Brunelli, A., Papat, S., Senan, S., & Bahce, I. (2024). Challenges and controversies in resectable non-small cell lung cancer: a clinician's perspective. The Lancet regional health. Europe, 38, 100841. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100841
KRN 2021	https://onkologia.org.pl/pl/raporty [dostęp 17.06.2026 r.]
Opdivo EPAR Assessment Report	https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0140-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp 17.06.2026 r.]
Szczekliak 2022	Interna Szczeklika 2020. Jassem J, Wysocki WM. Pierwotne nowotwory płuc. Medycyna praktyczna. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1 . [dostęp 17.06.2026 r.]
www.mp.pl	Kruczała M. https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynewotworowe/84436,rak-pluc-objawy-przyczyny-rodzaje-badania-leczenie [dostęp 17.06.2026 r.]
www.onkonet.pl	https://www.onkonet.pl/dp_rakpluca.ph [dostęp 17.06.2026 r.]
IARC 2025	Estimated number of deaths in 2022, worldwide, both sexes, all ages. https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/maps-heatmap?mode=population&types=1&cancers=15 [dostęp 17.06.2026 r.]
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.