

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## LORVIQUA (LORLATINIB)

*Tratamento de doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), cuja doença progrediu após inibidor da tirosina cinase (ITK) do ALK*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

11/01/2022

Lorviqua (lorlatinib)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 28/12/2021

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Lorlatinib

**Nome do medicamento:** Lorviqua

#### **Apresentações:**

- *Comprimido revestido por película, 100mg, 30 unidades nº registo nº 5772074*
- *Comprimido revestido por película, 25mg, 90 unidades nº registo nº 5779970*
- *Comprimido revestido por película, 25mg, 120 unidades nº registo nº 5772066*

**Titular da AIM:** Pfizer Europe MA EEIG

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

#### INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

#### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Lorviqua (lorlatinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com CPNPC avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplástico (ALK) cuja doença progrediu após alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica com um inibidor da tirosina cinase (ITK) do AL; ou cuja doença progrediu após crizotinib e, pelo menos, outro ITK da ALK.

Face ao comparador quimioterapia baseada em platina, foi considerado que o medicamento lorlatinib possui benefício adicional não quantificável, tanto na sub-população 1 (doentes cuja doença progrediu após alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica com um inibidor da tirosina cinase (ITK) do ALK) como na sub-população 2 (doentes cuja doença progrediu após crizotinib e, pelo menos, outro ITK da ALK). Não foi possível comparar lorlatinib com nivolumab, pembrolizumab ou atezolizumab tanto na sub-população 1, como na sub-população 2.

## RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Decorrente da avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do Lorviqua (lorlatinib) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

---

### 1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro do pulmão é a doença oncológica mais diagnosticada em todo o mundo (excluindo as neoplasias cutâneas não-melanocíticas) e a principal causa de morte por doença oncológica<sup>1</sup>.

A OMS (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>) estima que em Portugal foram diagnosticados em 2018, 5.284 novos casos de cancro do pulmão, representado a terceira neoplasia mais frequente no País (quarta nas mulheres). O cancro do pulmão é em Portugal a principal causa de morte por doença oncológica, estimando-se 4.671 mortes pela doença em 2018 (17% de todas as mortes por doença oncológica). A prevalência estimada da doença num período de 5 anos é de 5.304 casos. Globalmente, apenas 18% dos doentes estão vivos  $\geq 5$  anos após o diagnóstico da doença. A maioria dos doentes é diagnosticada em estadios avançados (não curáveis), pelo que os números de incidência e mortalidade são muito semelhantes<sup>1</sup>.

O cancro do pulmão é diagnosticado sobretudo após os 65 anos de idade, sendo a idade mediana de diagnóstico próxima dos 70 anos. O tabaco é ainda o principal fator de risco, causando 85 a 90% dos casos de cancro do pulmão. Em Portugal assiste-se ainda ao aumento do número de novos casos no sexo feminino. Um estudo, realizado no Norte do País, revelou que a maioria dos casos de cancro do pulmão em Portugal são diagnosticados em estadios avançados (25,2% dos doentes foram diagnosticados no estadio 3B e 48,6% no estadio IV) e que 22,9% dos doentes não tinham performance status para qualquer tratamento na altura do diagnóstico<sup>1</sup>.

Os carcinomas de células não pequenas (CPCNP) representam 85 a 90% dos carcinomas do pulmão sendo dois os subtipos principais: adenocarcinoma, o mais comum (60%) do CPCNP e carcinoma escamoso (ou epidermóide) (25-30%). Aproximadamente 57% dos doentes com CPCNP apresentam

doença metastática no diagnóstico inicial, consistindo a terapêutica sistêmica a base do tratamento. Menos de metade dos doentes com CPCNP avançado recebe tratamento de segunda linha para doença metastática, devido à rápida deterioração clínica durante a progressão da doença<sup>1</sup>.

No CPCNP existem atualmente dois alvos moleculares em que podem identificar-se alterações genéticas preditivas de maior benefício de terapêutica dirigida: mutações de sensibilidade EGFR e translocações do gene ALK (anaplastic lymphoma kinase). Estas alterações genéticas são habitualmente mutuamente exclusivas e mais comuns em CPCNP de histologia não escamosa, particularmente adenocarcinomas. A pesquisa de mutação EGFR e translocações ALK não está recomendada nos doentes de histologia escamosa, exceto no caso de doentes não-fumadores, ex-fumadores ou fumadores ligeiros (inferior a 15 maços-ano). Apenas 2-5% dos doentes com CPCNP avançado de histologia não escamosa apresentam translocações ALK, respondendo ao tratamento com inibidores da tirosina cinase do ALK<sup>1</sup>.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O lorlatinib é um inibidor seletivo da tirosina cinase ALK e do oncogene c-ros 1 (ROS1), que compete com a adenosina trifosfato (ATP). Em estudos não clínicos, lorlatinib inibiu as atividades catalíticas da ALK não mutada e de cinases ALK mutantes clinicamente relevantes em ensaios enzimáticos recombinantes e baseados em células. Demonstrou atividade antitumoral acentuada em ratinhos com xenotransplantes tumorais que expressam proteína de fusão associada a microtúbulos da equinoderme (EML4) com variante ALK 1 (v1), incluindo as mutações ALK L1196M, G1269A, G1202R e I1171T. Dois destes mutantes ALK, G1202R e I1171T, são conhecidos por conferir resistência ao alectinib, brigatinib, ceritinib e ao crizotinib. Lorlatinib é também capaz de penetrar a barreira hematoencefálica<sup>1</sup>.

O lorlatinib demonstrou atividade em ratinhos portadores de implantes de tumor cerebral EML4-ALK ou EML4-ALKL1196M ortotópicos<sup>1</sup>.

A dose recomendada é de 100mg de lorlatinib tomados por via oral uma vez por dia. O tratamento com lorlatinib é recomendado desde que o doente esteja a obter benefício clínico da terapêutica sem toxicidade inaceitável. Pode ser necessário interromper a toma ou reduzir a dose, com base na segurança e tolerabilidade individuais. Primeira redução de dose: 75mg tomados por via oral uma vez por dia; segunda redução de dose: 50mg tomados por via oral uma vez por dia e deve ser descontinuado permanentemente se o doente não conseguir tolerar a dose de 50mg tomada por via oral uma vez por dia<sup>1</sup>.

De forma muito esquemática pode dizer-se que a terapêutica do CPNPC sem a presença de “driver” oncogénico baseia-se na quimioterapia (duplete com platina, se 1ª linha) e eventualmente imunoterapia. Com a presença de “driver” oncogénico, a escolha terapêutica incidirá em agentes especificamente dirigidos; existem atualmente terapêuticas alvo dirigidas consoante o “driver” seja EGFR, ROS, BRAF V600 e ALK1.

Das terapêuticas dirigidas para o CPNPC ALK positivo, as recomendações e a evidência apontam para a utilização de crizotinib, ceritinib ou alectinib para a terapêutica de primeira linha. O brigatinib é sugerido como outra opção, mas contrariamente ao crizotinib, ceritinib e alectinib, não tem indicação aprovada para a 1ª linha. Destes medicamentos, nesta indicação de 1ª linha, o crizotinib e o alectinib têm avaliação prévia para o SNS<sup>1</sup>.

O ceritinib, o alectinib e o brigatinib (inibidores de segunda geração) têm também AIM para doentes adultos com CPNPC avançado, previamente tratados com crizotinib. Todavia, à data de avaliação farmacoterapêutica do financiamento, só o ceritinib tem avaliação prévia para o SNS concluída nesta indicação<sup>1</sup>.

A maioria dos doentes com CPNPC ALK-positivo que responde inicialmente a crizotinib apresenta posteriormente progressão da sua doença, essencialmente por progressão a nível do SNC, onde a atuação do crizotinib é muito deficiente<sup>1</sup>.

Para doentes que tenham feito crizotinib em 1ª linha, a segunda linha pode passar por ceritinib (avaliação prévia concluída) ou por alectinib (opção também efetuada por muitos centros, mediante pedido de AUE)<sup>1</sup>.

Para doentes previamente tratados (como quimioterapia, mas não ITK ALK dirigidos) o crizotinib tem avaliação prévia e está disponível. Trata-se, todavia, de subgrupo atualmente mais raro dadas as orientações de iniciar terapêutica com ITK dirigidos para o ALK<sup>1</sup>.

A utilização de inibidores *check point* (PD-L1 e PD-1 inhibitors) parece ter menos eficácia em doentes com ALK +, ou EGFR +, pelo que, atualmente dificilmente constituirão alternativas, embora em algumas situações não sejam de excluir e tenham indicação aprovada após terapêutica com ITK dirigida ao ALK (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab). Outras alternativas teoricamente possíveis

Lorviqua (lorlatinib)

(nintedanib/docetaxel; ramucirumab/docetaxel) não têm expressão relevante em doentes com ALK+. Todavia, há considerar a possibilidade de quimioterapia (dupla ou não), de acordo com a situação clínica do doente, em diversas fases do tratamento de doentes ALK+<sup>1</sup>.

#### Adequação das apresentações à posologia<sup>1</sup>

Todas as apresentações do lorlatinib submetidas no pedido de financiamento cumprem com a posologia estipulada no RCM e o dimensionamento acordado para a DCI. Não há desperdícios associados a apresentações desajustadas à posologia.

#### Horizonte temporal<sup>1</sup>

Considera-se que o horizonte temporal de aplicação das consequências do medicamento não deverá ser inferior a 5 anos, com análise de sensibilidade aos 10 anos.

#### Identificação da população e critérios de utilização do medicamento<sup>1</sup>

A indicação em avaliação é lorlatinib em monoterapia no tratamento de doentes adultos com CPNPC avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplástico (ALK) cuja doença progrediu após alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica com um inibidor da tirosina cinase (ITK) do ALK; ou crizotinib e, pelo menos, outro ITK da ALK

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Analisou-se o benefício adicional do lorlatinib, nas indicações “para tratamento de doentes adultos com CPNPC avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplástico (ALK) cuja doença progrediu após alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica com um inibidor da tirosina cinase (ITK) do AL; ou cuja doença progrediu após crizotinib e, pelo menos, outro ITK da ALK”.

Como comparadores foram selecionados a quimioterapia baseada em platina, o Pembrolizumab, o Atezolizumab e o Nivolumab.

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 1. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 1: *Outcomes* e classificação da sua importância

<i>Outcome</i>	Pontuação	Importância
Sobrevivência global	9	crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	importante
Taxa de resposta	6	importante
Qualidade de vida	8	crítica
Eventos adversos	6	importante
Eventos adversos grau 3-4	7	crítico
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	crítico
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	crítico

## 5. Descrição dos estudos avaliados

Tendo por base a indicação aprovada do medicamento lorlatinib, o Infarmed definiu duas sub-populações, e selecionou como comparadores para as duas sub-populações quimioterapia à base de platina, pembrolizumab, atezolizumab e nivolumab.

A empresa procedeu a uma primeira revisão sistemática da literatura, não tendo identificado estudos de comparação direta entre lorlatinib e quimioterapia à base de platina, pembrolizumab, atezolizumab e nivolumab.

A revisão sistemática da literatura identificou 3 estudos (1 estudo com lorlatinib<sup>2-3</sup> e 2 estudos com quimioterapia) que foram incluídos na análise: estudos B746-10012-3, ALUR4, e ASCEND-55. A empresa considerou estes estudos como relevantes para a presente avaliação por incluírem um braço de doentes

adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado ou metastático, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), tratados em segunda linha ou posterior com quimioterapia (definida como tratamento com pemetrexedo ou docetaxel).

Como lorlatinib e quimioterapia não apresentavam comparadores comuns, a empresa procedeu a uma comparação indireta utilizando análises *Matching-adjusted indirect comparison* (MAIC).

Descreve-se a seguir o estudo B746-10012-3.

### **Estudo B746-10012-3**

O estudo B746-10012-3 foi um estudo de fase 2, de braço único, aberto, realizado em 47 centros de 13 países (6 países europeus, Portugal não participou), que incluiu 276 doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) [n=228] ou positivos para o oncogene c-ros 1 (ROS1) [n=47]. O estudo de fase 2 foi uma extensão do estudo de fase 1, e incluiu 6 coortes:

- EXP-1: doentes com CPNPC positivos para a ALK, com ou sem metástases do sistema nervoso central sintomáticas, não previamente tratados (naïves);
- EXP-2: doentes com CPNPC positivos para a ALK avançado, com ou sem metástases do sistema nervoso central sintomáticas, recidivantes após crizotinib, sem tratamento prévio por quimioterapia;
- EXP-3a: doentes com CPNPC positivos para a ALK, avançado, com ou sem metástases do sistema nervoso central sintomáticas, recidivantes após crizotinib, e após um ou dois regimes de quimioterapia recebida antes ou após crizotinib;
- EXP-3b: doentes com CPNPC positivos para a ALK, avançado, com ou sem metástases do sistema nervoso central sintomáticas, recidivantes após um inibidor ALK que não crizotinib, com ou sem qualquer número de regimes de quimioterapia em qualquer contexto da doença. Esta população corresponde à sub-população 1, definida nos critérios de avaliação.
- EXP-4: doentes com CPNPC positivos para a ALK, avançado, com ou sem metástases do sistema nervoso central sintomáticas, recidivantes após duas linhas prévias de terapêutica com inibidores ALK, com ou sem qualquer número de regimes de quimioterapia prévios em qualquer

contexto da doença. Esta população corresponde grosseiramente à sub-população 2, definida nos critérios de avaliação.

- EXP-5: doentes com CPNPC positivos para a ALK, avançado, com ou sem metástases do sistema nervoso central sintomáticas, recidivantes após três linhas anteriores de terapêutica com inibidores ALK, com ou sem qualquer número de regimes de quimioterapia prévios em qualquer contexto da doença. Esta população corresponde grosseiramente à sub-população 2, definida nos critérios de avaliação.
- EXP-6: doentes com CPNPC avançado, positivos para ROS1, com ou sem metástases do sistema nervoso central sintomáticas, naïves para tratamento ou que tivessem recebido qualquer número de tratamentos prévios para o cancro.

Os doentes receberam 100 mg por dia de lorlatinib continuamente em ciclos de 21 dias. O *endpoint* primário foi a resposta tumoral global e intra-craniana avaliada por revisão central independente, em sub-grupos agrupados de doentes ALK-positivos. Para as indicações em avaliação, as coortes relevantes foram EXP 3b, 4, e 5, pelo que apenas se descreve os resultados referentes a estas coortes.

Para serem incluídos os doentes tinham de ter pelo menos 18 anos, terem um diagnóstico (histologicamente ou citologicamente confirmado) de cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), apresentarem progressão da doença avaliada pelo investigador durante tratamento com crizotinib, e pelo menos uma lesão mensurável de acordo com o Response Evaluation Criteria in Solid Tumors versão 1.1 (RECIST 1.1).

Os doentes tinham de ter função hematológica e de órgão adequada, e um estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) igual ou inferior a 2.

Para serem incluídos os doentes tinham de ter recuperado da toxicidade de terapêuticas anti-cancro anteriores, para grau 2 ou inferiores do National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, e apresentar uma expectativa de vida de pelo menos 3 meses.

Os doentes foram incluídos nas coortes de expansão de acordo com os critérios definidos em 6.5.

Foram excluídos os doentes que apresentavam compressão da medula espinal; infeção viral, bacteriana ou fúngica ativa e clinicamente significativa; doença cardiovascular clinicamente significativa; risco

aumentado de pancreatite aguda, como hiperglicemia não controlada ou litíase vesicular; história ou presença de doença pulmonar intersticial ou fibrose intersticial de grau 3 ou 4; doença maligna aguda nos últimos 3 anos; problemas gastrintestinais.

Trata-se de um estudo de braço único (sem comparador), que avaliou a eficácia e segurança de lorlatinib em 7 coortes, definidas tendo por base o estado ALK e a história de tratamento prévio. Apenas 3 das 7 coortes são relevantes para a presente avaliação: as coortes EXP 3b (sub-população 1), e EXP 4 e 5 (sub-população 2).

Os doentes receberam lorlatinib 100 miligramas uma vez por dia por via oral, de forma contínua por ciclos de 21 dias. O tratamento foi continuado até à progressão da doença avaliada pelo investigador, presença de toxicidade inaceitável, ou retirada do consentimento. Foi permitida a continuação da medicação com lorlatinib após progressão da doença desde que, na opinião do investigador, existisse benefício clínico.

Foram permitidas reduções da dose ao critério do investigador para resolver problemas de toxicidade. Os doentes que não recuperassem de uma toxicidade relacionada com a lorlatinib no prazo de 42 dias, ou que necessitassem de mais do que 3 reduções de dose descontinuaram o tratamento. Foram permitidos aumento de dose ao critério do investigador.

As visitas tiveram lugar nos dias 1, 8, e 15 do primeiro ciclo de 21 dias e depois cada 3 semanas até ao ciclo 38. Após o ciclo 38, as visitas tiveram lugar a cada 6 semanas, e 28 a 35 dias após terminar o tratamento. Após terminar o tratamento, as visitas tiveram lugar cada 2 meses para avaliação da sobrevivência global. Os doentes realizaram exames de imagem (TAC torax, abdómen e pélvis e RMN do cérebro) basalmente, cada 6 semanas nos primeiros 30 meses, e depois cada 12 semanas, até à progressão da doença, ou início de outro tratamento para o cancro. As lesões do sistema nervoso central podiam ser selecionadas como lesões-alvo desde que apresentassem um diâmetro de pelo menos 5 milímetros num local não previamente submetido a radioterapia.

As respostas ao tratamento foram confirmadas pelo menos 4 semanas após a resposta inicial, avaliadas de acordo com o RECIST versão 1.1.

Excetuando os casos em que foi identificada a presença de doença óssea, não foram realizados exames de imagem ósseos (RMN ou cintigrafia).

Foi avaliada a função cognitiva usando o instrumento de avaliação Cogstate, o humor usando a Beck Depression Inventory-II Scale, e a ideação suicida usando a Columbia Suicide Severity Rating Scale, basalmente, no início de cada ciclo até ao ciclo 6, e depois a cada 2 ciclos. Os procedimentos do estudo estão descritos nas Tabelas 2 e 3. Foi avaliada a qualidade de vida através do European Organization for Research and Treatment of Cancer QoL questionnaire (EORTC QLQ-C30, version 3.0).

**Tabela 2: Procedimentos do estudo**

Protocol Activity	Screen <sup>1</sup> (≤28 days)	Lead-in PK (Day -7)	CYCLE 1 (21 days)			CYCLE 2 (21 days)	CYCLES 3 – 38 (Up to Month 30) (21 days)	CYCLES >38 (Months >30) (21 days)	End of Treatment <sup>27</sup>	Follow- Up <sup>26</sup>
			Day 1	Day 8	Day 15	Day 1	Day 1	Day 1 of Every Other Cycle		
<b>Visit or Assessment Window (days) Unless Otherwise Noted</b>	N/A	+1	±1	±1	±1	±2	±2	± 2 days	±2	±7
Informed consent <sup>2</sup>	X									
Tumor history	X									
Medical history	X									
Physical examination	X	(X)	(X)			X	X	X		
Baseline signs and symptoms <sup>5</sup>		X	X							
Height	X									
Weight	X		X			X	X	X		
Vital signs <sup>4</sup>			X	X	X	X	X	X	X	
Performance status <sup>5</sup>	X		X			X	X	X	X	
Contraceptive check (as appropriate)		(X)	X			X	X	X		
<b>Laboratory</b>										
Hematology <sup>6</sup>	X		(X)		X	X	X	X	X	
Blood Chemistry <sup>7</sup>	X		(X)		X	X	X	X	X	
Lipids <sup>8</sup>	X		(X)		X	X	X	X	X	
Hypogonadism (male patients) <sup>9</sup>	X				X	X	CSD1 and Q 4 cycles thereafter	Every 4 Cycles	X	
Coagulation <sup>10</sup>	X		(X)						X	
Urinalysis <sup>11</sup>	X		(X)						X	
Pregnancy test <sup>12</sup>	X	X	(X)			X	X	X	X	
(12 lead) ECG <sup>13</sup>	X	X	X	X	X	X	X (upto Cycle 5)		X	

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 3: Procedimentos do estudo

			CYCLE 1 (21 days)			CYCLE 2 (21 days)	CYCLES 3 – 38 (Up to Month 30) (21 days)	CYCLES >38 (Months >30) (21 days)		
Protocol Activity	Screen <sup>1</sup> (≤28 days )	Lead-in PK (Day -7)	Day 1	Day 8	Day 15	Day 1	Day 1	Day 1 of Every Other Cycle	End of Treatment <sup>27</sup>	Follow- Up <sup>26</sup>
Visit or Assessment Window (days) Unless Otherwise Noted	N/A	+1	±1	±1	±1	±2	±2	± 2 days	±2	±7
LVEF Assessments (Echocardiogram or MUGA) <sup>28</sup>	X					X	X	Every 4 Cycles	X	
<b>Registration and Treatment</b>										
Registration <sup>14</sup>		X	(X)							
PF-06463922 Treatment <sup>15,16</sup>		X	Once a day continuously							
<b>Tumor Assessments</b>										
CT and MRI Scan or Equivalent <sup>17</sup>	X						X and then every 6 weeks ±1 week	Every 12 weeks ± 1	(X)	(X)
Cerebrospinal fluid if leptomeningeal/carcinomatous meningitis [LM/CM] disease is present <sup>18</sup>	X									
<b>Other Clinical Assessments</b>										
Adverse Events <sup>19</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medications and non drug supportive interventions <sup>20</sup>	X		X			X	X	X		X
EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 <sup>25</sup>		X	X			X	X	X	X	
Cognitive Assessment <sup>29</sup>	X	X	X			X	X up to Cycle 6 and then D1 of every other cycle	X	X	
Mood Assessment <sup>30</sup>		X	X			X	X up to Cycle 6 and then D1 of every other cycle	X	X	

Fonte: Extraído de referência 2

As variáveis de resultado primárias foram a taxa de resposta objetiva (resposta completa ou parcial) e a resposta tumoral intracraniana avaliada por revisão central independente (RECIST v 1.1).

As variáveis de resultado secundárias incluíram a duração da resposta, a duração da resposta intracraniana, o tempo até à primeira resposta tumoral, e a sobrevivência livre de progressão.

### Duração da resposta

A duração da resposta foi definida como o tempo desde a primeira resposta objetiva documentada até à primeira progressão da doença documentada ou à morte de qualquer causa.

### Tempo até à primeira resposta tumoral

O tempo até à primeira resposta tumoral foi definido como o tempo desde a primeira administração do fármaco de estudo até à primeira resposta objetiva documentada.

### Sobrevivência livre de progressão

A sobrevivência livre de progressão foi definida como o tempo desde a primeira administração do fármaco de estudo até à primeira progressão objetiva da doença ou morte de qualquer causa.

### Análise estatística

Não foi feita qualquer estimativa do tamanho da amostra para cada uma das coortes. As coortes EXP2 e EXP3 foram inicialmente consideradas como semelhantes, prevendo-se que, em conjunto, iriam incluir 80 doentes. Esperava-se que a maioria dos doentes incluídos no estudo teria sido previamente tratada com crizotinib e um TKI da ALK de segunda geração (EXP4), prevendo-se que seriam incluídos 70 doentes. Em relação às coortes EXP5 e EXP6 previa-se que incluiriam 40 doentes cada.

Foi depois decidido desdobrar a coorte EXP3 em EXP 3a e EXP 3b e subsequentemente, agrupar as coortes EXP 2 e EXP3a (devido ao facto de ambas as coortes terem sido previamente tratadas com crizotinib como o único tratamento com TKI da ALK), mantendo a EXP3b separada. Estava também planeado analisar conjuntamente as coortes EXP4 e EXP5, por terem recebido previamente dois ou três tratamentos com TKI da ALK.

Não foi feito qualquer ajustamento para multiplicidade.

## Resultados

### Fluxo de doentes

Entre 15 de Setembro de 2015 e 3 de outubro de 2016 foram incluídos 276 doentes, 28 doentes na coorte EXP 3b, 65 doentes na coorte EXP4, e 46 doentes na coorte EXP5. Do total, 275 doentes receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo e foram incluídos nas análises de segurança. Um doente incluído na coorte EXP4 morreu antes de receber lorlatinib e foi excluído de todas as análises.

Não existe informação sobre o fluxo de doentes incluídos na coorte EXP 3a. O fluxo de doentes incluídos nas coortes EXP 4/5 encontra-se na Tabela 4.

**Tabela 4: Fluxo de doentes**

Number (%) of Patients	EXP-1	EXP-2	EXP-3	EXP-4	EXP-5	EXP-6	Total
Assigned to study treatment	30	27	60	66	46	47	276
Treated	30	27	60	65	46	47	275
Ongoing on treatment at data cutoff	25 (83.3)	21 (77.8)	39 (65.0)	31 (47.7)	20 (43.5)	21 (44.7)	157 (57.1)
Discontinued from treatment	5 (16.7)	6 (22.2)	21 (35.0)	34 (52.3)	26 (56.5)	26 (55.3)	118 (42.9)
Reason for discontinuation							
AEs <sup>a</sup>	1 (3.3)	2 (7.4)	4 (6.6)	3 (4.6)	5 (10.9)	5 (10.6)	20 (7.2)
Global deterioration of health status	0	0	1 (1.7)	3 (4.6)	2 (4.3)	2 (4.3)	8 (2.9)
Objective progression or relapse	4 (13.3)	2 (7.4)	14 (23.3)	22 (33.8)	15 (32.6)	13 (27.7)	70 (25.5)
Patient died	0	1 (3.7)	2 (3.3)	2 (3.1)	2 (4.3)	1 (2.1)	8 (2.9)
Patient no longer willing to participate in the study	0	1 (3.7)	0	2 (3.1)	2 (4.3)	5 (10.6)	10 (3.6)
Protocol violation	0	0	0	1 (1.5) <sup>b</sup>	0	0	1 (0.4)
Other	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (0.4)

Fonte: Extraído de referência 2

### Características basais de doentes

Os participantes tinham entre 19 e 85 anos (idade mediana 54 anos). A maioria era de raça de branca (48%) ou asiática (37%). As características basais dos participantes encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: Características demográficas da população do estudo

	Treatment naive (EXP1; n=30)	Previous crizotinib with or without chemotherapy (EXP2-3A; n=59)	Previous non-crizotinib ALKTKI with or without chemotherapy (EXP3B; n=28)	≥2 previous ALKTKIs* with or without chemotherapy (EXP4-5; n=111)	Pooled activity group (EXP2-5; n=198)	ROS1- positive patients (EXP6; n=47)	Pooled safety group (EXP1-6; n=275)
<b>Age, years</b>							
Median (IQR)	59.0 (48.0-68.0)	54.0 (46.0-66.0)	54.0 (46.5-64.0)	51.0 (43.0-59.0)	53.0 (44.0-62.0)	54.0 (44.0-61.0)	54.0 (45.0-62.0)
Mean (SD)	57.4 (12.1)	54.9 (12.5)	55.0 (11.6)	51.9 (11.5)	53.2 (11.9)	52.8 (12.9)	53.6 (12.1)
Range	27-75	30-85	33-77	29-83	29-85	19-77	19-85
<b>Sex</b>							
Female	13 (43%)	39 (66%)	16 (57%)	62 (56%)	117 (59%)	27 (57%)	157 (57%)
Male	17 (57%)	20 (34%)	12 (43%)	49 (44%)	81 (41%)	20 (43%)	118 (43%)
<b>Race</b>							
White	10 (33%)	31 (53%)	7 (25%)	59 (53%)	97 (49%)	25 (53%)	132 (48%)
Black	1 (3%)	0	1 (4%)	0	1 (1%)	1 (2%)	3 (1%)
Asian	17 (57%)	17 (29%)	16 (57%)	37 (33%)	70 (35%)	16 (34%)	103 (37%)
Other	1 (3%)	2 (3%)	1 (4%)	5 (5%)	8 (4%)	3 (6%)	12 (4%)
Unspecified†	1 (3%)	9 (15%)	3 (11%)	10 (9%)	22 (11%)	2 (4%)	25 (9%)
<b>ECOG performance status</b>							
0	13 (43%)	28 (47%)	15 (54%)	46 (41%)	89 (45%)	17 (36%)	119 (43%)
1	16 (53%)	30 (51%)	13 (46%)	59 (53%)	102 (52%)	28 (60%)	146 (53%)
2	1 (3%)	1 (2%)	0	6 (5%)	7 (4%)	2 (4%)	10 (4%)
<b>Brain metastases present at baseline‡</b>							
<b>Number of brain metastases at baseline‡</b>							
1-3	4 (50%)	13 (35%)	4 (31%)	34 (41%)	51 (38%)	10 (40%)	65 (39%)
4-6	2 (25%)	12 (32%)	6 (46%)	25 (30%)	43 (32%)	11 (44%)	56 (34%)
7-9	2 (25%)	7 (19%)	3 (23%)	14 (17%)	24 (18%)	2 (8%)	28 (17%)
≥10	0	5 (14%)	0	10 (12%)	15 (11%)	2 (8%)	17 (10%)
Median	3 (1-6)	5 (3-7)	6 (3-6)	4 (2-7)	5 (2-7)	4 (2-5)	5 (2-7)
Previous radiotherapy	6 (20%)	30 (51%)	12 (43%)	83 (75%)	125 (63%)	23 (49%)	154 (56%)
Previous brain-directed radiotherapy	2 (7%)	19 (32%)	8 (29%)	59 (53%)	86 (43%)	15 (32%)	103 (37%)
<b>Number of previous chemotherapy regimens</b>							
0	29 (97%)	24 (41%)	15 (54%)	26 (23%)	65 (33%)	11 (23%)	105 (38%)
1	1 (3%)	30 (51%)	10 (36%)	43 (39%)	83 (42%)	12 (26%)	96 (35%)
2	0	2 (3%)	2 (7%)	26 (23%)	30 (15%)	13 (28%)	43 (16%)
3	0	3 (5%)	1 (4%)	8 (7%)	12 (6%)	10 (21%)	22 (8%)
≥4	0	0	0	8 (7%)	8 (4%)	1 (2%)	9 (3%)
<b>Number of previous ALK or ROS1TKI regimens</b>							
0	30 (100%)	0	0	0	0	13 (28%)	43 (16%)
1	0	59 (100%)	28 (100%)	0	87 (44%)	30 (64%)	117 (43%)
2	0	0	0	65 (59%)	65 (33%)	2 (4%)	67 (24%)
3	0	0	0	42 (38%)	42 (21%)	2 (4%)	44 (16%)
≥4	0	0	0	4 (4%)	4 (2%)	0	4 (1%)

Fonte: Extraído de referência 2

Do total, 46% na coorte 3b e 75% nas coortes EXP4/5 apresentavam metástases cerebrais, e 29% na coorte 3b e 53% nas coortes EXP4/5 tinham sido submetidos a radioterapia cerebral prévia.

## Eficácia

A duração mediana de tratamento em todas as coortes agrupadas foi de 8,3 meses, sendo de 7,98 meses na coorte EXP3, de 7,62 meses na coorte EXP4, e de 7,69 meses na coorte EXP5.

Taxa de resposta objetiva

A taxa de resposta objetiva foi de 33,3% (IC97,5% 16,5 a 54,0%) na coorte EXP3b, 41,5% (IC95% 29,4 a 54,4) na coorte EXP4, e de 34,8% (IC95% 21,4 a 50,2) na coorte EXP5.

A melhor resposta global avaliada por revisão central independente encontra-se na Tabela 6.

**Tabela 6: melhor resposta global avaliada por revisão central independente**

	EXP-1 (N=30) n (%)	EXP-2 (N=27) n (%)	EXP-3A (N=32) n (%)	EXP-3B (N=27) n (%)	EXP-4 (N=65) n (%)	EXP-5 (N=46) n (%)	EXP-6 (N=47) n (%)	Total (N=274) n (%)
Complete response [CR]	1 (3.3)	1 (3.7)	0	1 (3.7)	2 (3.1)	0	2 (4.3)	7 (2.6)
Partial response [PR]	26 (86.7)	19 (70.4)	21 (65.6)	8 (29.6)	25 (38.5)	16 (34.8)	15 (31.9)	130 (47.4)
Stable disease <sup>a</sup>	2 (6.7)	4 (14.8)	6 (18.8)	10 (37.0)	22 (33.8)	16 (34.8)	22 (46.8)	82 (29.9)
Objective progression	1 (3.3)	3 (11.1)	3 (9.4)	6 (22.2)	10 (15.4)	10 (21.7)	2 (4.3)	35 (12.8)
Indeterminate	0	0	2 (6.3)	2 (7.4)	6 (9.2)	4 (8.7)	6 (12.8)	20 (7.3)
Objective response rate: [CR + PR]	27 (90.0)	20 (74.1)	21 (65.6)	9 (33.3)	27 (41.5)	16 (34.8)	17 (36.2)	137 (50.0)
95% exact CI <sup>b</sup>	73.5, 97.9	53.7, 88.9	46.8, 81.4	16.5, 54.0	29.4, 54.4	21.4, 50.2	22.7, 51.5	43.9, 56.1

Fonte: Extraído de referência 2

Taxa de resposta objetiva intracraniana

À data do *cutoff* (15 de março de 2017), A taxa de resposta objetiva intracraniana foi de 41,7% (IC97,5% 15,2 a 72,3%) na coorte EXP3b, 55,6% (IC95% 40,0 a 70,4) na coorte EXP4, e de 39,5% (IC95% 24,0 a 56,6) na coorte EXP5.

A melhor resposta intracraniana global avaliada por revisão central independente encontra-se na Tabela 7.

Tabela 7: melhor resposta global avaliada por revisão central independente

	EXP-1 (N=8)	EXP-2 (N=17)	EXP-3A (N=20)	EXP-3B (N=12)	EXP-4 (N=45)	EXP-5 (N=38)	EXP-6 (N=25)	Total (N=165)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Complete response [CR]	4 (50.0)	6 (35.3)	4 (20.0)	1 (8.3)	15 (33.3)	9 (23.7)	9 (36.0)	48 (29.1)
Partial response [PR]	2 (25.0)	4 (23.5)	11 (55.0)	4 (33.3)	10 (22.2)	6 (15.8)	5 (20.0)	42 (25.5)
Stable disease <sup>a</sup>	2 (25.0)	6 (35.3)	3 (15.0)	3 (25.0)	13 (28.9)	15 (39.5)	7 (28.0)	49 (29.7)
Objective progression	0	1 (5.9)	1 (5.0)	3 (25.0)	4 (8.9)	2 (5.3)	0	11 (6.7)
Indeterminate	0	0	1 (5.0)	1 (8.3)	3 (6.7)	6 (15.8)	4 (16.0)	15 (9.1)
Objective response rate: [CR + PR]	6 (75.0)	10 (58.8)	15 (75.0)	5 (41.7)	25 (55.6)	15 (39.5)	14 (56.0)	90 (54.5)
95% exact CI <sup>b</sup>	34.9, 96.8	32.9, 81.6	50.9, 91.3	15.2, 72.3	40.0, 70.4	24.0, 56.6	34.9, 75.6	46.6, 62.3

Fonte: Extraído de referência 2

#### Tempo até à resposta tumoral

Nos doentes com uma resposta objetiva confirmada por revisão central independente, o tempo mediano até à resposta tumoral foi de 1,4 meses (1,3-3,0) na coorte EXP3b, de 2,6 meses (1,2-9,9) na coorte EXP4, e de 1,4 meses (1,2-4,0) na coorte EXP5.

#### Duração da resposta

À data do *cutoff* (15 de março de 2017), a duração mediana da resposta não pode ser calculada em nenhuma das coortes. Globalmente, 72% dos doentes foram censurados.

#### Duração da resposta intracraniana

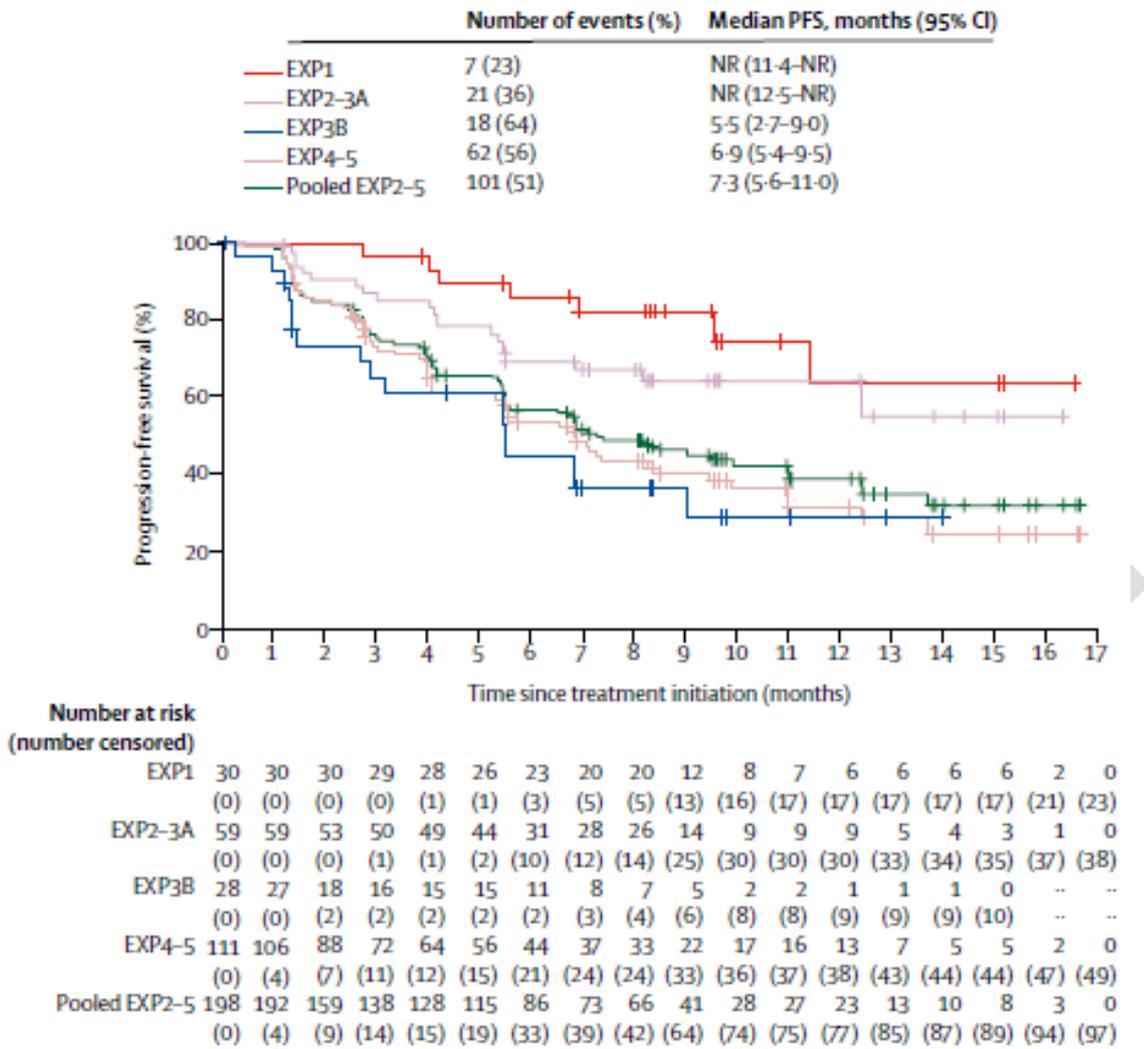
À data do *cutoff* (15 de março de 2017), a duração mediana da resposta intracraniana não pode ser calculada com confiança para nenhuma das coortes. Foi de 14,5 meses (IC95% NE) para a coorte EXP4 e de 8,3 meses (IC95% 6,9 a NE) para a coorte EXP5. Globalmente, 77% dos doentes foram censurados.

#### Sobrevivência livre de progressão

À data do *cutoff* (15 de março de 2017), a mediana da sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente foi de 5,5 meses (IC95% 2,9 a 9,0) na coorte EXP3b, de 7,3 meses (IC95% 5,4 a 11,0) na coorte EXP4, e de 5,6 meses (IC95% 4,0 a 12,5) na coorte EXP5.

As curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão das diferentes coortes são apresentadas na Figura 1.

Figura 1: sobrevivência livre de progressão das diferentes coortes



Fonte: Extraído de referência 2

Qualidade de vida

Foi aplicado o questionário EORTC QLQ-C30. Apenas são apresentados os dados agrupados das várias coortes.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 261/275 doentes (94,9%). Observaram-se eventos adversos graves em 19/275 doentes (6,9%). Apresentaram eventos adversos de grau 3 ou 4 114/275 doentes (41,5%). Apresentaram eventos adversos de grau 5 0/275 doentes (0%). Descontinuaram o tratamento por eventos adversos 7/275 doentes (2,5%).

Os eventos adversos mais frequentes incluíram hipercolesterolemia (81,8%), hipertrigliceridemia (60,7%), edemas (51,3%), neuropatia periférica 43,3%, dispneia (23,3%), alterações cognitivas (22,5%), fadiga (22,2%), alterações do humor (21,8%), e aumento de peso (20,7%).

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8: Dados de segurança

Preferred Term or Cluster Term	All Grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
<b>All Patients (N=275)</b>			
Any AEs <sup>a</sup>	274 (99.6)	122 (44.4)	23 (8.4)
HYPERCHOLESTEROLEMIA <sup>b</sup>	225 (81.8)	40 (14.5)	4 (1.5)
HYPERTRIGLYCERIDEMIA <sup>b</sup>	167 (60.7)	36 (13.1)	7 (2.5)
EDEMA <sup>b</sup>	141 (51.3)	7 (2.5)	0
PERIPHERAL NEUROPATHY <sup>b</sup>	119 (43.3)	7 (2.5)	0
Dyspnoea	64 (23.3)	9 (3.3)	3 (1.1)
COGNITIVE EFFECTS <sup>b</sup>	62 (22.5)	4 (1.5)	0
Fatigue	61 (22.2)	1 (0.4)	0
MOOD EFFECTS <sup>b</sup>	60 (21.8)	4 (1.5)	0
Weight increased	57 (20.7)	6 (2.2)	0
Arthralgia	54 (19.6)	0 (0.0)	0
Diarrhoea	49 (17.8)	2 (0.7)	0
Cough	47 (17.1)	0 (0.0)	0
Dizziness	42 (15.3)	2 (0.7)	0
Headache	42 (15.3)	2 (0.7)	0
Nausea	40 (14.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
Constipation	39 (14.2)	0 (0.0)	0
VISION DISORDER <sup>b</sup>	34 (12.4)	1 (0.4)	0
Aspartate aminotransferase increased	32 (11.6)	2 (0.7)	1 (0.4)
Pain in extremity	32 (11.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anaemia	31 (11.3)	8 (2.9)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	29 (10.5)	2 (0.7)	1 (0.4)
Back pain	28 (10.2)	2 (0.7)	0 (0.0)

Fonte: Extraído de referência 2

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional do lorlatinib foi analisado para cada medida de resultado. Apenas foram reportados dados para a medida de resultado 'sobrevivência livre de progressão'. Teria sido possível apresentar também dados para o efeito do tratamento na taxa de remissão. Não foram identificados dados que permitissem avaliar o efeito relativo do tratamento sobre sobrevivência global, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, taxa de abandono por toxicidade ou morte relacionada com o tratamento.

Considera-se que não se observaram desvios significativos em relação à avaliação programada.

### Sobrevivência livre de progressão

Uma comparação indireta, utilizando MAIC, entre um estudo de braço único com lorlatinib (prospetivo) e um estudo de braço único (retrospectivo) com quimioterapia à base de platina, numa população mista (sub-população 1: doentes adultos com CPNPC avançado, ALK-positivo cuja doença progrediu após alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica com um ITK do ALK; sub-população 2: doentes adultos com CPNPC avançado, ALK-positivo cuja doença progrediu após crizotinib e, pelo menos, outro ITK da ALK), sugeriu que, em termos de sobrevivência livre de progressão, lorlatinib quando comparado com quimioterapia à base de platina reduziu a probabilidade de progressão de 60% (razão de probabilidades 0,40; IC95% 0,29 a 0,53). O estudo apresenta graves limitações que limitam a interpretação dos resultados.

## 7. Qualidade da evidência submetida

Consideraram-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa para a medida de resultado sobrevivência livre de progressão, a única medida de resultado disponível. Assim, a qualidade global da evidência foi também classificada como muito baixa. Esta classificação significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é muito limitada. É provável que o verdadeiro efeito seja substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Esta classificação resultou das seguintes limitações:

- A comparação entre lorlatinib e quimioterapia à base de platina resultou de uma comparação indireta usando o método MAIC;
- Os grupos em comparação diferiam de forma relevante nos critérios de inclusão e exclusão, nas características basais, na definição das medidas de resultado que incluíam a progressão da doença, e a possibilidade de correção destas diferenças foi muito limitada. Os grupos em comparação diferiam ainda substancialmente no tratamento recebido adicionalmente aos tratamentos em comparação (lorlatinib e quimioterapia à base de platina).

- Trata-se de uma comparação que incluiu um pequeno número de doentes, 139 doentes de lorlatinib (que foram reduzidos para 94 doentes efetivos com o ajustamento), e 37 doentes de quimioterapia à base de platina. Este facto torna os resultados pouco confiáveis.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

O benefício adicional do lorlatinib foi analisado, nas indicações “para tratamento de doentes adultos com CPNPC avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplástico (ALK) cuja doença progrediu após alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica com um inibidor da tirosina cinase (ITK) do ALK; ou cuja doença progrediu após crizotinib e, pelo menos, outro ITK da ALK”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional do lorlatinib em duas sub-populações: doentes adultos com CPNPC avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplástico (ALK) cuja doença progrediu após alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica com um inibidor da tirosina cinase (ITK) do ALK (sub-população 1), cuja intervenção era lorlatinib, e os comparadores quimioterapia à base de platina, pembrolizumab, atezolizumab, e nivolumab; e doentes adultos com CPNPC avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplástico (ALK) cuja doença progrediu após crizotinib e, pelo menos, outro ITK da ALK (sub-população 2), cuja intervenção era lorlatinib, e os comparadores quimioterapia à base de platina, pembrolizumab, atezolizumab, e nivolumab.

A empresa efetuou uma primeira revisão sistemática da literatura, mas não pesquisou a existência de estudos em doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado ou metastático, positivo para a cinase do linfoma anaplástico (ALK), tratados com pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, ou duplete de platina. Como consequência, a revisão sistemática não identificou estudos de comparação direta entre lorlatinib e quimioterapia baseada em platina, pembrolizumab, atezolizumab, ou nivolumab, e também não identificou estudos que permitissem uma comparação indireta entre esses tratamentos.

Adicionalmente, as populações incluídas nos estudos de comparação entre lorlatinib (estudo B746-1001) e quimioterapia, definida como tratamento com pemetrexedo ou docetaxel (estudos ASCEND-5 e ALUR), não coincidem com as populações de interesse. Os estudos ASCEND-5 e ALUR incluíram doentes previamente tratados com quimioterapia e crizotinib, correspondendo à coorte EXP 3a do

estudo B746-1001, quando as coorte relevantes do estudo são a coorte 3b (sub-população 1), e coortes 4 e 5 (sub-população 2).

Assim, a evidência identificada na primeira revisão sistemática da literatura não permitiu comparar lorlatinib com pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, ou duplete de platina na população de interesse.

Em relação à primeira revisão sistemática da literatura e no que diz respeito ao lorlatinib, o estudo relevante para a presente avaliação foi o estudo B746-10012-3. O estudo B746-10012-3 foi um estudo de fase 2, de braço único, aberto, realizado em 47 centros de 13 países (6 países europeus, Portugal não participou), que incluiu 276 doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) [n=228] ou positivos para o oncogene c-ros 1 (ROS1) [n=47] que incluiu 6 coortes: EXP-1: doentes com CPNPC positivos para a ALK, com ou sem metástases do sistema nervoso central sintomáticas, não previamente tratados (naïves); EXP-2: doentes com CPNPC positivos para a ALK avançado, com ou sem metástases do sistema nervoso central sintomáticas, recidivantes após crizotinib, sem tratamento prévio por quimioterapia; EXP-3a: doentes com CPNPC positivos para a ALK, avançado, com ou sem metástases do sistema nervoso central sintomáticas, recidivantes após crizotinib, e após um ou dois regimes de quimioterapia recebida antes ou após crizotinib; EXP-3b: doentes com CPNPC positivos para a ALK, avançado, com ou sem metástases do sistema nervoso central sintomáticas, recidivantes após um inibidor ALK que não crizotinib, com ou sem qualquer número de regimes de quimioterapia em qualquer contexto da doença. Esta população corresponde à sub-população 1, definida nos critérios de avaliação. EXP-4: doentes com CPNPC positivos para a ALK, avançado, com ou sem metástases do sistema nervoso central sintomáticas, recidivantes após duas linhas prévias de terapêutica com inibidores ALK, com ou sem qualquer número de regimes de quimioterapia prévios em qualquer contexto da doença. Esta população corresponde grosseiramente à sub-população 2, definida nos critérios de avaliação. EXP-5: doentes com CPNPC positivos para a ALK, avançado, com ou sem metástases do sistema nervoso central sintomáticas, recidivantes após três linhas anteriores de terapêutica com inibidores ALK, com ou sem qualquer número de regimes de quimioterapia prévios em qualquer contexto da doença. Esta população também corresponde grosseiramente à sub-população 2, definida nos critérios de avaliação. EXP-6: doentes com CPNPC avançado, positivos para ROS1, com

ou sem metástases do sistema nervoso central sintomáticas, naïves para tratamento ou que tivessem recebido qualquer número de tratamentos prévios para o cancro.

Em relação ao estudo B746-1001, e à data do cutoff de 15 de março de 2017, a mediana da sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente foi de 5,5 meses (IC95% 2,9 a 9,0) na coorte EXP3b, de 7,3 meses (IC95% 5,4 a 11,0) na coorte EXP4, e de 5,6 meses (IC95% 4,0 a 12,5) na coorte EXP5.

O tempo mediano de sobrevivência global (corte de 8 fevereiro de 2018) foi de 21,1 meses (na coorte EXP3B) e de 19,2 meses (coortes EXP4-EXP5). Dado que as coortes EXP3B e EXP4-EXP5, tinham metastização cerebral (mensurável e não mensurável) em 69% dos doentes, poderia admitir-se que as medianas de sobrevida global obtidas serão sugestivas de efeito benéfico do medicamento em avaliação, atendendo à história natural e prognóstico reservado a curto prazo destes doentes. Contudo, não nos dá qualquer informação sobre a eficácia comparativa.

Por solicitação do Infarmed, a empresa procedeu a uma segunda revisão sistemática da literatura em 7 de Fevereiro de 2020, na população de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado ou metastático, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), tratados em segunda linha ou posterior, atualizando a revisão sistemática da literatura anterior e incluindo as seguintes intervenções adicionais: nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab e quimioterapia à base de platina.

A revisão sistemática da literatura identificou 1.232 citações, tendo após o processo de seleção sido incluídos 7 estudos para análise. No entanto, dos sete estudos identificados, quatro estudos incluíam um número muito reduzido de doentes e não reportavam dados de sobrevivência global ou sobrevivência livre de progressão, e dois estudos eram estudos de lorlatinib cujos doentes já estavam incluídos no estudo B746-1001 pelo que foram excluídos. Assim, apenas foi incluído um estudo comparador (estudo de Lin e colaboradores).

O estudo de Lin e colaboradores, foi um estudo retrospectivo que teve lugar em três hospitais dos EUA, e que incluiu 58 doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado ou metastático, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), tratados previamente com pelo menos um ALK TKI de segunda geração e tendo progredido, e que, subsequentemente tinham recebido

quimioterapia à base de platina em combinação com pemetrexedo. Este regime à base de platina podia ter sido administrado em combinação com bevacizumab, um inibidor do checkpoint e/ou um TKI ALK.

Assim, tratando-se de dois estudos de braço único a empresa procedeu a uma comparação indireta utilizando o método MAIC. Trata-se de um método com graves limitações. A empresa analisou conjuntamente a coorte EXP 3b (sub-população 1) e EXP 4 e 5 (sub-população 2) incluindo 139 doentes. Reconhece-se que esta é a melhor análise possível com a evidência disponível. Contudo, este facto limita a interpretação dos resultados.

Adicionalmente, a interpretação dos resultados é limitada pela falta de comparabilidade das populações incluídas nos estudos em comparação. Os grupos em comparação diferiam de forma relevante nos critérios de inclusão e exclusão, nas características basais, na definição das medidas de resultado que incluíram progressão da doença, sendo que a possibilidade de correção destas diferenças por ajustamento foi muito limitada. Os grupos em comparação diferiam ainda substancialmente no tratamento que os doentes receberam em adição aos tratamentos em comparação (lorlatinib e quimioterapia à base de platina). Ainda da maior relevância, trata-se de uma comparação que incluiu um pequeno número de doentes, 139 doentes de lorlatinib (que foram reduzidos para 94 doentes efetivos com o ajustamento) e 37 doentes de quimioterapia à base de platina. Este facto torna os resultados pouco confiáveis.

Salienta-se que, pela elevada incerteza a que estão associadas, apenas tem sido aceite comparações indiretas com MAIC em situações excecionais que incluem as doenças raras, definidas por uma prevalência inferior a 5 em 10.000 pessoas, para as quais não existam alternativas terapêuticas, ou em que o efeito dessas alternativas é não provado ou incerto. Essas situações excecionais incluem ainda doenças ultra-raras, definidas como uma doença com uma prevalência  $\leq 1$  doente por 100.000 pessoas.

Embora não existam dados seguros sobre a prevalência do CPNPC avançado, ALK-positivo cuja doença progrediu após alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica com um inibidor da tirosina cinase (ITK) do ALK (sub-população 1), ou cuja doença progrediu após crizotinib e, pelo menos, outro ITK da ALK (sub-população 2), aceita-se que essas condições se possam enquadrar na definição de doenças raras. Simultaneamente, estas condições enquadram-se no contexto de doenças para as quais não existem alternativas terapêuticas, ou em que o efeito dessas alternativas é não provado ou incerto. Assim, embora os estudos incluídos na comparação indireta entre lorlatinib e quimioterapia à base de platina

incluam uma população mista (sub-populações 1 e 2), aceita-se a comparação indireta usando MAIC como prova de benefício adicional nas duas sub-populações.

A comparação indireta, utilizando MAIC, entre um estudo de braço único com lorlatinib (prospetivo) e um estudo de braço único (retrospectivo) com quimioterapia à base de platina, sugeriu que o lorlatinib esteve associado a uma melhoria em termos de sobrevivência livre de progressão (razão de probabilidades 0,40; IC95% 0,29 a 0,53). Concluiu-se que a evidência submetida é sugestiva de benefício adicional do lorlatinib em relação à quimioterapia à base de platina tanto na sub-população 1, como na sub-população 2.

Considera-se que devido às graves limitações da evidência e à ausência de efeito de tratamento em medidas de resultado clínico, não é possível quantificar a magnitude do efeito do tratamento.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Analisou-se o benefício adicional do lorlatinib, nas indicações “para tratamento de doentes adultos com CPNPC avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplástico (ALK) cuja doença progrediu após alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica com um inibidor da tirosina cinase (ITK) do AL (sub-população 1); ou cuja doença progrediu após crizotinib e, pelo menos, outro ITK da ALK (sub-população 2)”.

Concluiu-se que a evidência submetida é sugestiva de valor terapêutico acrescentado não quantificável do lorlatinib em relação à quimioterapia à base de platina, tanto na sub-população 1 como na sub-população 2.

Não foi possível comparar lorlatinib com nivolumab, pembrolizumab ou atezolizumab tanto na sub-população 1, como na sub-população 2.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- Uma comparação indireta, utilizando MAIC, entre um estudo de braço único com lorlatinib (prospetivo) e um estudo de braço único (retrospectivo) com quimioterapia à base de platina, numa população mista (que incluiu doentes adultos com CPNPC avançado, ALK-positivo, cuja doença progrediu após crizotinib e, pelo menos, outro ITK da ALK; e em doentes cuja doença

progrediu após alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica com um ITK do ALK) sugeriu que o lorlatinib esteve associado a uma melhoria em termos de sobrevivência livre de progressão (razão de probabilidades 0,40; IC95% 0,29 a 0,53).

Embora não existam dados seguros sobre a prevalência do CPNPC avançado nas duas sub-populações referidas, aceita-se que essas condições se possam enquadrar na definição de doenças raras. Simultaneamente, essas condições enquadram-se no contexto de doenças para as quais não existem alternativas terapêuticas, ou em que o efeito dessas alternativas é não provado ou incerto. Por esse motivo, aceita-se a comparação indireta usando MAIC como prova de benefício adicional. Embora os estudos incluídos na comparação indireta entre lorlatinib e quimioterapia à base de platina incluam uma população mista (sub-populações 1 e 2), aceitou-se o resultado dessa comparação como prova de benefício adicional em cada uma das duas sub-populações.

Não foi possível comparar lorlatinib com nivolumab, pembrolizumab ou atezolizumab tanto na sub-população 1, como na sub-população 2.

A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa. Esta classificação significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é muito limitada. É provável que o verdadeiro efeito seja substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Considera-se que devido às graves limitações da evidência e à ausência de efeito de tratamento em medidas de resultado clínico, não é possível quantificar a magnitude do efeito do tratamento.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise de custo utilidade para avaliar os custos e benefícios da utilização do lorlatinib no tratamento de doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), cuja doença progrediu:

- Após alectinib ou ceritinib em primeira linha, com inibidor da TKI da ALK (subpopulação 1)
- Após crizotinib e pelo menos outro inibidor TKI da ALK (subpopulação 2).

O comparador consistiu em quimioterapia (QT) baseada em platina (carboplatina e cisplatina).

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada, que considera três estádios de saúde mutuamente exclusivos: sobrevivência livre de progressão (PFS), sobrevivência pós-progressão (PPS) e morte.

Foram utilizados os resultados da comparação indireta, realizada através de uma MAIC, com base no ensaio clínico B746-1001 e o estudo observacional retrospectivo Lin et al. A PFS para lorlatinib foi retirada do ensaio, com a curva KM extrapolada com o grupo de distribuições habituais (a distribuição log-normal foi selecionada para as duas subpopulações). A PFS da quimioterapia à base de platina foi obtida aplicando o HR da MAIC (0,40, IC95% 0,291-0,550) às curvas extrapoladas do lorlatinib. O mesmo procedimento foi adotado para a OS, tendo sido selecionada a distribuição exponencial para as duas subpopulações. Para a QT, foi assumido o mesmo HR da PFS (0,40), sujeito a análise de sensibilidade com base noutra MAIC. Esta MAIC comparou o ensaio clínico com o estudo observacional de Ou et al (2014), do qual foi analisada a subpopulação de doentes tratados com terapêutica sistémica, após progressão durante tratamento com crizotinib. De acordo com esta comparação indireta, o HR foi de 0,425 para a OS. Finalmente, o mesmo procedimento foi reproduzido para o tempo em tratamento, com extrapolação das curvas do ensaio, com base numa distribuição exponencial. Para QT, foi assumido que o tempo em tratamento correspondia à PFS. As taxas de eventos adversos (EA) correspondem aos EA de grau  $\geq 3$  com incidência superior a 5%, retirados do ensaio para o tratamento, e da literatura para o comparador (ensaio ALUR e ASCEND-5).

No ensaio B7461001, foi aplicado o questionário European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) e o módulo específico para cancro do pulmão (QLQ LC13). De forma a transpor o resultado para utilidades, os resultados do questionário EORTC QLQ-C30 foram mapeados para o instrumento EQ-5D-3L através do algoritmo de Young et al. (2015), e valorizados de acordo com a população geral do Reino Unido.

A medida de resultados foram os anos de vida ajustados pela qualidade.

Foi realizado um painel de peritos para avaliar o consumo de recursos. O grupo de peritos foi constituído por 4 pneumologistas e um oncologista de um grupo de hospitais onde é tratada uma proporção relevante de doentes. Foram avaliados os recursos seguintes, por linha terapêutica: consultas, internamentos, MCDT e medicação, por linha terapêutica. Os recursos foram valorizados com as fontes oficiais habituais.

Lorviqua (lorlatinib)

Em suma, o modelo prediz o custo-utilidade do lorlatinib, na indicação para o tratamento em monoterapia de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) cuja doença progrediu após:

- alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica com um inibidor da tirosina cinase (TKI) do ALK; ou
- crizotinib e, pelo menos, outro TKI do ALK,

comparado com quimioterapia (QT) baseada em platina (carboplatina e cisplatina).

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 11. Conclusões

Analisou-se o benefício adicional do lorlatinib, nas indicações *“para tratamento de doentes adultos com CPNPC avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) cuja doença progrediu após alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica com um inibidor da tirosina cinase (ITK) do AL (sub-população 1); ou cuja doença progrediu após crizotinib e, pelo menos, outro ITK da ALK (sub-população 2)”*.

Concluiu-se que a evidência submetida é sugestiva de benefício adicional não quantificável do lorlatinib em relação à quimioterapia à base de platina, tanto na sub-população 1 (doentes cuja doença progrediu após alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica com um inibidor da tirosina cinase (ITK) do ALK) como na sub-população 2 (doentes cuja doença progrediu após crizotinib e, pelo menos, outro ITK da ALK).

Não foi possível comparar lorlatinib com nivolumab, pembrolizumab ou atezolizumab tanto na sub-população 1, como na sub-população 2.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- Uma comparação indireta, utilizando MAIC, entre um estudo de braço único com lorlatinib (prospetivo) e um estudo de braço único (retrospectivo) com quimioterapia à base de platina, numa população mista (que incluiu doentes adultos com CPNPC avançado, ALK-positivo, cuja doença progrediu após crizotinib e, pelo menos, outro ITK da ALK; e em doentes cuja doença progrediu após alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica com um ITK do ALK) sugeriu que o lorlatinib esteve associado a uma melhoria em termos de sobrevivência livre de progressão (razão de probabilidades 0,40; IC95% 0,29 a 0,53).

Embora não existam dados seguros sobre a prevalência do CPNPC avançado nas duas sub-populações referidas, aceita-se que essas condições se possam enquadrar na definição de doenças raras. Simultaneamente, essas condições enquadram-se no contexto de doenças para as quais não existem alternativas terapêuticas, ou em que o efeito dessas alternativas é não provado ou incerto. Por esse motivo, aceita-se a comparação indireta usando MAIC como prova de benefício adicional. Embora os estudos incluídos na comparação indireta entre lorlatinib e quimioterapia à base de platina incluam uma população mista (sub-populações 1 e 2), aceitou-se o resultado dessa comparação como prova de benefício adicional em cada uma das duas sub-populações.

Não foi possível comparar lorlatinib com nivolumab, pembrolizumab ou atezolizumab tanto na sub-população 1, como na sub-população 2.

A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa. Esta classificação significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é muito limitada. É provável que o verdadeiro efeito seja substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Considera-se que devido às graves limitações da evidência e à ausência de efeito de tratamento em medidas de resultado clínico, não é possível quantificar a magnitude do efeito do tratamento.

Assim, de acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

## 12. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório Farmacoterapêutico (Lorlatinib). INFARMED IP. 22 de outubro de 2019
2. Clinical Study Report. A phase 1/2 study of PF-06463922 (an ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitor) in patients with advanced, non-small cell lung cancer harboring specific molecular alterations. 22 November 2017 / Solomon BJ et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1654-1667
3. Avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado de Lorviqua (Lorlatinib) no tratamento do cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplástico (ALK) cuja doença progrediu após 1 ou mais inibidores da tirosina cinase (TKI) do ALK. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. 9 de setembro de 2019
4. Novello S et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastiv lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from a phase III ALUR study. *Annals Oncol* 2018; 29: 1409- 1416
5. Shaw AT et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 874- 886
6. Clinical systematic literature review of lorlatinib as second or later line of therapy for anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). 22 July 2019

7. 1655: MAIC and PSMs report for lorlatinib in second-line or later therapy of ALK+ NSCLC. 10 September 2019
8. 2850: Clinical systematic literature review update of lorlatinib as second or later line of therapy for anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced/metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) for Portugal support. Protocol date: 6 March 2020
9. 2850: MAICs and PSMs report for lorlatinib in second-line or later therapy of ALK+ NSCLC (Portugal-specific analyses). Report date: 18 March 2020
10. Lin JJ, Schoenfeld AJ, Zhu VW et al. Efficacy of platinum/pemetrexedo combination chemotherapy in ALK-positive NSCLC refractory to second-generation ALK inhibitors. J Thorac Oncol 2020; 15(2): 258-265

DRAFT