

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

GAVRETO (PRALSETINIB)

Gavreto é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para fusão do rearranjo durante transfeção (RET), não tratados previamente com um inibidor RET

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

16/10/2023

Gavreto (pralsetinib)

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 27/09/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Pralsetinib

Nome do medicamento: Gavreto

Apresentação(ões): Cápsulas, 100 mg - 1 frasco contendo 120 unidades (nº registo: 5826052)

Titular da AIM: Roche Registration GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Não aplicável

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Gavreto (pralsetinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público *em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para fusão do rearranjo durante transfeção (RET), não tratados previamente com um inibidor RET.*

Não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de pralsetinib em relação aos comparadores de interesse, em nenhuma das subpopulações definidas na matriz da avaliação.

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. A OMS estima que em Portugal são diagnosticados em 2020, 5 415 novos casos de cancro do pulmão, representando a terceira neoplasia mais frequente no País em ambos os sexos. O cancro do pulmão é em Portugal a principal causa de morte por doença oncológica, estimando-se 4 671 mortes pela doença em 2020 (18,5% 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 ≥ 5 anos após o diagnóstico da doença. A maioria dos doentes são diagnosticados em estadios avançados (não curáveis), pelo que os números de incidência e mortalidade são muito semelhantes. 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 países que implementaram medidas antitabágicas eficazes, a incidência de novos casos de cancro do pulmão está a diminuir sobretudo no sexo masculino (assistindo-se a uma diminuição da incidência do carcinoma de tipo escamoso) e atingiu um plateau nas mulheres. Em Portugal assiste-se ainda ao aumento do número de novos casos no sexo. 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. Devido ao elevado número de doentes com apresentação em estadios avançados e à má resposta à quimioterapia desta doença a sobrevivência do cancro do pulmão é de 17% aos 5 anos. Os carcinomas de células não pequenas (CPCNP) representam 85 a 90% dos carcinomas do pulmão sendo dois os subtipos principais: adenocarcinoma, o mais comum e carcinoma escamoso (ou epidermóide) (25-30%). Aproximadamente 70% dos doentes com CPCNP apresentam doença localmente avançada ou metastática no diagnóstico inicial, consistindo a base do tratamento em terapêutica sistémica. Destes 1 % têm mutação RET sensibilizadora aos ITK.

Importância social 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 e também a que tem maior

letalidade com uma sobrevivência de 15 a 17% aos cinco anos em todos os estádios. O elevado número de mortos abaixo dos 65 anos faz com que este seja o cancro com maior número de anos vida perdidos e também um dos cancros com maior número de anos de vida útil perdidos.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Praseltinib, é um inibidor da tirosinacinaase do recetor RET, que inibe a tirosinacinaase do recetor RET *wild-type* e múltiplas isoformas mutadas. Algumas mutações específicas do RET ou rearranjos cromossómicos envolvendo fusões com vários ligandos podem resultar em proteínas de fusão RET quiméricas constitutivamente ativadas, que podem atuar como drivers oncogénicos, promovendo a proliferação celular de linhas de células tumorais. Praseltinib é administrado por via oral na forma farmacêutica de cápsula.

O tratamento de quimioterapia padrão de primeira linha para o CPNPC em que não há alteração genética conhecida consiste na quimioterapia com derivados de platina (cisplatina ou carboplatina) associados a vinorelbina, gemcitabina, paclitaxel ou pemetrexedo (este nos CPNPC não escamoso). Nos CPNPC não escamosos pode ser administrada terapêutica tripla com um derivado de platina associado a pemetrexedo e pembrolizumab. Nos CPNPC PD-L1 > 50% está indicado um inibidor do *check-point* imunitário, o pembrolizumab em monoterapia. Em caso de progressão, a segunda linha de tratamento para o CPNPC avançado consiste em monoterapia com docetaxel, ou com pemetrexedo ou inibidores de PD-L1 como o nivolumab, pembrolizumab ou atezolizumab. À medida que a biologia do cancro do pulmão foi sendo conhecida, foram sendo desenvolvidos novos fármacos que atuam em componentes específicos do cancro. Estes fármacos constituem as denominadas terapêuticas biológicas ou dirigidas. Os tratamentos dirigidos têm por base moléculas criadas para evitar o desenvolvimento e proliferação das células cancerosas. Os biomarcadores mais úteis para predizer a eficácia de um tratamento dirigido são as alterações genómicas somáticas, chamadas de mutações condutoras. Estas mutações iniciam o processo oncogénico e ativam vias de sinalização de que o tumor necessita para sobreviver. Ao bloquear esta sinalização pode-se induzir a apoptose e a regressão tumoral. Este é o enquadramento para o uso dos inibidores da tirosinacinaase no CPNPC avançado, com fusão do gene RET, terapêuticas orais e com possibilidade de uso sequencial após quimioterapia e/ou imunoterapia.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de pralsetinib “para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para fusão do rearranjo durante transfecção (RET), não tratados previamente com um inibidor RET”.

A Tabela 1 mostra as subpopulações, a intervenção, e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação do pralsetinib.

Tabela 1: Subpopulações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com cancro de pulmão de células não pequenas avançado (CPNPC) positivo para a fusão reorganizado durante a transfecção (RET) não tratados anteriormente com um inibidor de RET e não tratados previamente (subpopulação 1)	Pralsetinib	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Derivados de platina (cisplatina ou carboplatina) associados a vinorelbina, paclitaxel ou pemetrexedo ▪ Derivados de platina (cisplatina ou carboplatina) associados a pemetrexedo e pembrolizumab ▪ Pembrolizumab
Doentes adultos com cancro de pulmão de células não pequenas avançado (CPNPC) positivo para a fusão reorganizado durante a transfecção (RET) não tratados anteriormente com um inibidor de RET e tratados previamente. (subpopulação 2)	Pralsetinib	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel ▪ Pemetrexedo ▪ Nivolumab ▪ Pembrolizumab ▪ Atezolizumab ▪ Regimes com duplete de platina ▪ Docetaxel + nitendanib

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 2: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Sobrevivência global	9	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	5	Importante
Qualidade de vida	9	Crítico
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos grau 3 e 4	7	Crítico
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Para suportar o benefício adicional de pralsetinib em relação aos comparadores de interesse, na população de interesse (CPNPC RET positivo), o Titular de AIM submeteu uma revisão sistemática da literatura² e duas comparações indiretas ajustadas, não ancoradas⁴⁻⁵, entre dois estudos de braço único, entre o estudo ARROW (pralsetinib)³ e uma base de dados eletrónica dos EUA (Flatiron Health). A Flatiron Health é uma base de dados observacionais, criada a partir de registos electrónicos de saúde, tendo sido utilizada a Flatiron Health and Foundation Medicine (FMI) NSCLC Clinico-Genomic database (Flatiron CGDB)⁴, que inclui doentes com ≥ 2 visitas na base de dados Flatiron após 1 de janeiro 2011 e com resultados de perfil genómico abrangente por FMI. Numa outra análise foi utilizada base de dados Flatiron Health com doentes incluídos na base de dados Enhanced Data Mart (EDM)⁵.

A revisão sistemática² da literatura identificou 13 estudos na população de interesse, mas nenhum estudo incluía os comparadores de interesse. Assim, não foi possível utilizar estes estudos para proceder a comparações indiretas com o estudo ARROW.

O Titular de AIM submeteu um relatório de comparação indireta entre o estudo ARROW e Flatiron EDM. Os doentes do Flatiron Health eram elegíveis para o estudo se estivessem incluídos na base de dados Enhanced Data Mart (EDM), com um diagnóstico de CPNPC entre 1 de janeiro de 2011 e 1 de Março de 2020 e tivessem iniciado tratamento de primeira ou segunda linha numa clínica Flatiron Health. De salientar que embora alguns doentes na EDM possam ser RET positivos, a maioria dos doentes não tinha disponível este teste, sendo razoável assumir que a maioria dos doentes era RET negativo, uma vez que os doentes com fusão RET representam apenas 1 a 2% dos doentes com CPNPC. Assim, este estudo de comparação indireta foi considerado não informativo para a tomada de decisão, por o estudo comparador (Flatiron EDM) não incluir a população de interesse (incluía doentes com CPNPC *wild type*).

Considerou-se ainda uma análise comparando de forma indireta o estudo ARROW² (pralsetinib) com o estudo Flatiron CGDB⁴ (em que existem dados de doentes com carcinoma do pulmão de não pequenas células, em que o estado de fusão RET era conhecido). Contudo, este estudo (Flatiron CGDB) incluiu apenas doentes com cancro do pulmão de não pequenas células negativos para o estado de fusão RET, pelo que esta população não corresponde à população de interesse.

Assim, considerou-se que os estudos submetidos pelo Titular de AIM não são informativos para a tomada de decisão, pelo que estes estudos não serão aqui descritos ou analisados.

A título meramente informativo descreve-se de seguida o estudo ARROW. Contudo, este estudo, por ser não comparativo, foi considerado não relevante para a presente avaliação.

Estudo ARROW³

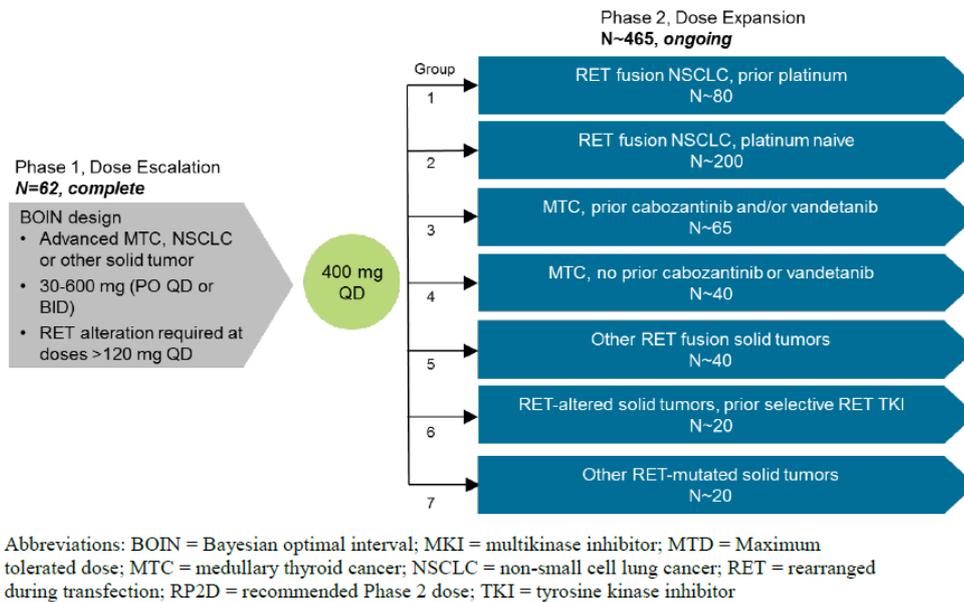
Desenho de estudo

O estudo ARROW é um estudo que se encontra ainda a decorrer, com várias coortes, de braço único (sem comparador), aberto, de fase 1/2, que teve lugar em 71 centros de 13 países (Portugal não participou), que incluiu doentes adultos com tumores sólidos positivos para fusão do rearranjo durante transfeção (RET), dos quais 132 doentes com cancro do pulmão de não pequenas células (29 naives para tratamento, e 103 previamente tratados com quimioterapia), que receberam (fase 2) pralsetinib 400 mg uma vez por dia por via oral, e avaliou a taxa de resposta global. Neste relatório apenas será descrita a fase 2 do estudo.

O estudo de fase 2 incluiu três fases: fase de seleção (screening), fase de tratamento, e fase de seguimento. Os doentes continuaram a receber tratamento até à progressão da doença, aparecimento de toxicidade inaceitável, ou retirada de consentimento.

O desenho do estudo ARROW está representado na Figura 1. As coortes relevantes para a presente avaliação são as coortes 1 e 2.

Figura 1: Desenho do estudo ARROW



Fonte: Extraído de referência 3

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos, com carcinoma do pulmão de não pequenas células com mutação ou fusão RET oncogénica, com doença localmente avançada ou metastática, previamente tratada com quimioterapia à base de platina (coorte 1), ou não previamente tratados com quimioterapia à base de platina (coorte 2).

Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar doença mensurável pelo RECIST 1.1, ter uma biópsia pretreatamento para definir o estado RET do tecido tumoral, e terem um estado funcional ECOG de 0 ou 1.

Foram excluídos os doentes que não apresentavam função hematológica, hepática ou renal (TFG < 40 ml/min) adequadas. Foram ainda excluídos os doentes com insuficiência cardíaca congestiva grau III ou IV NYHA, com enfarte do miocárdio ou angina instável nos 6 meses anteriores, com arritmias não controladas, ou com metástases do sistema nervoso central associadas a sintomas neurológicos progressivos ou que necessitassem de doses crescente de corticosteroides para controlar a doença do sistema nervoso central.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

O estudo ARROW foi um estudo não aleatorizado, aberto, de braço único (sem comparador).

Procedimentos

Os doentes receberam pralsetinib na dose de 400 mg uma vez por dia por via oral, tendo os doentes continuado a receber tratamento até à progressão da doença, aparecimento de toxicidade inaceitável, ou retirada de consentimento.

A dose do medicamento podia ser reduzida por toxicidade. O guia para a redução de dose encontra-se na Tabela 3.

Tabela 3: Guia para modificação de dose de pralsetinib

Toxicity	Modification
<i>Non-Hematologic Toxicity (except for selected AEs - see specific advice below for pneumonitis, hyperphosphatemia, and hypertension)</i>	
Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> No dose interruption or modification required
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> No dose interruption or modification required. if dose interruption is necessary, on improvement resume dosing without dose reduction
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> Occurrence: Hold until event is \leq Grade 2, or has returned to baseline, and then resume by reducing the dose by 100 mg less than the current dose Occurrence at 100 mg: Discontinue BLU-667
Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Occurrence: Hold until event is \leq Grade 2, or has returned to baseline, and then resume by reducing the dose by 100 mg less than the current dose If same AE recurs at Grade 3 or higher, discontinue BLU-667
<i>Hematologic Toxicity— Anemia, Neutropenia, Thrombocytopenia</i>	
Grade 1 or Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> No dose interruption or modification required
Grade 3 or 4	<ul style="list-style-type: none"> Occurrence: Hold until event is \leq Grade 2, or has returned to baseline, and then resume by reducing the dose by 100 mg less than the current dose Occurrence at 100 mg: Discontinue BLU-667
<i>Hematologic Toxicity - Lymphopenia</i>	
Grade 1 or Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> No dose interruption or modification required
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> Occurrence: Reduce the dose by 100 mg less than the current dose. Interruption of dosing can be done based on clinical circumstances but is not required. Occurrence at 100 mg: Discontinue BLU-667
Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Occurrence: Hold until event is \leq Grade 3, or has returned to baseline, and then resume by reducing the dose by 100 mg less than the current dose Occurrence at 100 mg: Discontinue BLU-667

As avaliações tiveram por base ciclos de 22 dias. No primeiro ciclo, as avaliações foram realizadas nos dias 1, 2, 8, 15, 16, e 22. No ciclo 2 as avaliações foram realizadas nos dias 1 e 15. A partir do ciclo 3 as avaliações foram realizadas no dia 1. Os procedimentos efetuados durante o estudo encontram-se descritos na Tabela 4.

Tabela 4: Procedimentos de estudo

Study Activities ^a	Screening	Study Treatment									EOT ^c	Follow-up	PFS Follow-up ^d	OS Follow-up
		C1						C2		≥ C3 ^b				
Study Day	-28 to -1	D1	D2 ^s	D8	D15	D16 ^s	D22	D1	D15	D1	14 days post last dose	30 days post last dose	Every 3 months post EOT	Every 3 months post EOT
Window (days)				±1	+2	+2	+2	+4	±3	±4	±7	+7	±14	±14
Informed Consent ^e	X													
Inclusion/Exclusion Criteria	X													
Demographics	X													
Medical History ^f	X	X												
Physical Examination ^g	X	X		X	X		X	X	X	X	X			
Vital Signs	X	X		X	X		X	X	X	X	X			
Serum or Urine Pregnancy Test ^h	X							X		X	X			
ECOG PS	X	X						X		X	X			
12-lead ECG/ECG Extraction from Holter Monitor ⁱ	Refer to Table 11 for ECG schedule													
Hematology ^j	X	X		X	X		X	X	X	X	X			
Coagulation ^j	X	X						X			X			
Serum Chemistry ^{j,k}	X	X		X	X		X	X	X	X	X			
Urinalysis ^j	X	X									X			
BLU-667 Administration ^l		X												

Study Activities ^a	Screening	Study Treatment									EOT ^c	Follow-up	PFS Follow-up ^d	OS Follow-up
		C1						C2		≥ C3 ^b				
Cycle		D1	D2 ^s	D8	D15	D16 ^s	D22	D1	D15	D1	14 days post last dose	30 days post last dose	Every 3 months post EOT	Every 3 months post EOT
Study Day	-28 to -1													
Window (days)				±1	+2	+2	+2	+4	±3	±4	±7	+7	±14	±14
PK Blood Sample(s) ^m		X	X		X	X		X		X				
Plasma Sample for RET Allele Measurement & Exploratory Markers ⁿ		X			X			X		X	X			
Blood Sample CEA, Calcitonin (Pts with MTC only); Central Lab		X						X		X	X			
Blood Sample for TSH and free T4 (Pts with thyroid cancer only); Local Lab		X						X		X	X			
Tumor Sample ^o	X						X				X			
Tumor Imaging ^p	X									X	X		X	
Telephone Contact												X		X
EORTC QLQ-C30 ^q		X						X		X				
AE Monitoring ^r		X												
SAE Monitoring/Pretreatment Event		X												
Concomitant Medications		X												

Abbreviations: AE = adverse event; C = cycle; CEA = carcinoembryonic antigen; CT = computed tomography; D = day; ECG = electrocardiogram; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EOT = end-of-treatment; MTC = medullary thyroid cancer; MRI = magnetic resonance imaging; PFS = progression-free survival; PK = pharmacokinetic(s); Pts = patients; SAE = serious adverse event; TSH = thyroid-stimulating hormone; T₄ = thyroxine.

Note: Every effort should be made to keep the schedule of assessments on time for each patient.

Fonte: Extraído de referência 3

Medidas de resultado

As medidas de resultado primárias foram a taxa de resposta global e segurança.

As medidas de resultado secundárias foram, entre outras, a duração da resposta, a taxa de controlo da doença, a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão.

Análise estatística

As análises de eficácia foram realizadas na população de eficácia que incluiu todos os doentes que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo antes de 11 de julho de 2019. A população de segurança incluiu todos os doentes que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Na coorte 1, estimou-se que seria necessário incluir 80 doentes com carcinoma do pulmão de não pequenas células com fusão RET, sem respostas a quimioterapia à base de platina, para fornecer um poder de 95%, a um nível de significância de 5% (bilateral), para testar o pressuposto da hipótese nula de uma taxa de resposta global de 0,23 versus a taxa de resposta global alternativa de 0,5. Na coorte 2, estimou-se que seria necessário incluir 170 doentes com carcinoma do pulmão de não pequenas células com fusão RET (daqui em diante designados CPNPC RET-positivo), naïves para tratamento (1ª linha), para fornecer um poder superior a 90%, a um nível de significância de 5% (bilateral), para testar o pressuposto da hipótese nula de uma taxa de resposta global de 0,48 versus a taxa de resposta global alternativa de 0,61. Estas estimativas referem-se à população global, incluindo todas as coortes, que incluem doentes com tumores sólidos

Os intervalos de confiança para a taxa de resposta observada na coorte 1 podem ser observados na Tabela 5. Os intervalos de confiança para a taxa de resposta observada na coorte 2 podem ser observados na Tabela 6.

Tabela 5: intervalos de confiança para a taxa de resposta observada na coorte 1 (n=80)

Observed ORR	Number of Confirmed CR or PR	Exact 95% CI	Exact 97.5%
35%	28	(24.7, 46.5)	(23.4, 48.1)
40%	32	(29.2, 51.6)	(27.8, 53.1)
45%	36	(33.8, 56.5)	(32.4, 58.1)
50%	40	(38.6, 61.4)	(37.1, 62.9)

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; ORR = overall response rate; PR = partial response.

Tabela 6: intervalos de confiança para a taxa de resposta observada na coorte 2 (n=170)

Observed ORR	Number of Confirmed CR or PR	Exact 95% CI	Exact 97.5%
56%	96	(48.7, 64)	(47.6, 65.1)
57%	97	(49.3, 64.6)	(48.2, 65.6)
58%	99	(50.4, 65.7)	(49.4, 66.7)
59%	101	(51.6, 66.9)	(50.5, 67.9)
60%	102	(52.2, 67.4)	(51.1, 68.4)
61%	104	(53.4, 68.5)	(52.3, 69.5)

Fonte: Extraído de referência 3

Não foi feito qualquer ajustamento para multiplicidade.

Resultados

O estudo teve início a 17 de março de 2017, sendo os dados reportados referentes à data de corte de 18 de novembro de 2019. À data de corte, a coorte 1 já tinha incluído todos os doentes previstos, não estando a recrutar doentes, enquanto a coorte 2 se encontrava ainda a recrutar doentes.

Na data de corte, na população com CPNPC RET-positivo, tinham sido incluídos 132 doentes dos quais 116 doentes foram incluídos na população com resposta avaliável. Nesta população, 80 doentes tinham recebido previamente quimioterapia à base de platina (coorte 1), e 36 doentes não tinham recebido previamente quimioterapia à base de platina (26 doentes não tinham recebido qualquer tratamento sistémico).

Fluxo de doentes

O estudo ARROW, incluiu 132 doentes com cancro do pulmão de não pequenas células, dos quais 106 (26 naives para tratamento, e 80 previamente tratados com quimioterapia à base de platina), que receberam (fase 2) pralsetinib 400 mg uma vez por dia por via oral.

O fluxo de doentes apenas é reportado para os dois estudos (fases 1 e 2). Do total, 49,2% tinham descontinuado tratamento, a maioria por progressão da doença (26,5%), e toxicidade (18,2%).

Estes dados são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Fluxo de doentes

Parameter	NSCLC Patients Treated at 400 mg QD ^a				
	Overall N=132	Prior Systemic Treatment N=103	Prior Platinum Treatment N=92	No Prior Platinum Treatment N=40	
				Prior non-Platinum Systemic Treatment N=11	No Prior Systemic Treatment N=29
Discontinued from treatment	65 (49.2)	50 (48.5)	46 (50.0)	4 (36.4)	15 (51.7)
Continuing on treatment	67 (50.8)	53 (51.5)	46 (50.0)	7 (63.6)	14 (48.3)
Discontinued from study	59 (44.7)	45 (43.7)	41 (44.6)	4 (36.4)	14 (48.3)
Continuing study follow-up ^b	73 (55.3)	58 (56.3)	51 (55.4)	7 (63.6)	15 (51.7)
Reasons for treatment discontinuation					
Disease progression	35 (26.5)	24 (23.3)	21 (22.8)	3 (27.3)	11 (37.9)
Adverse event(s) ^c	24 (18.2)	20 (19.4)	19 (20.7)	1 (9.1)	4 (13.8)
Related	11 (8.3)	9 (8.7)	8 (8.7)	1 (9.1)	2 (6.9)
Death	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0	0	0
Withdrew consent	5 (3.8)	5 (4.9)	5 (5.4)	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0
Investigator's decision	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (1.1)	0	0
Administrative/other	0	0	0	0	0
Sponsor decision	0	0	0	0	0
Reasons for discontinuation of study					
Disease progression	21 (15.9)	13 (12.6)	12 (13.0)	1 (9.1)	8 (27.6)
Adverse event(s)	2 (1.5)	2 (1.9)	2 (2.2)	0	0
Related	0	0	0	0	0
Death	24 (18.2)	20 (19.4)	18 (19.6)	2 (18.2)	4 (13.8)
Related	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (1.1)	0	0
Protocol deviation	0	0	0	0	0
Withdrew consent	10 (7.6)	8 (7.8)	7 (7.6)	1 (9.1)	2 (6.9)
Pregnancy	0	0	0	0	0
Investigator's decision	0	0	0	0	0
Administrative/other	0	0	0	0	0
Initiation of another antineoplastic therapy	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (1.1)	0	0
Sponsor decision	0	0	0	0	0

Abbreviations: NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once daily.

^a The dose received on Day 1 of the study.

^b This category includes all patients still on study (regardless of whether they are still on treatment).

Fonte: Extraído de referência 3

Características dos doentes

A mediana de idade era 60 anos, eram do sexo masculino 47,7%, de raça branca 56,8% e de raça asiática 32,6%.

As características demográficas dos doentes encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8: Características demográficas dos doentes

Parameter	NSCLC Patients Treated at 400 mg QD ^a				
	Overall N=132	Prior Systemic Treatment N=103	Prior Platinum Treatment N=92	No Prior Platinum Treatment N=40	
				Prior non-Platinum Systemic Treatment N=11	No Prior Systemic Treatment N=29
Age (years)					
n	132	103	92	11	29
Mean (StdDev)	59.7 (11.26)	59.5 (10.39)	59.4 (10.67)	60.6 (8.03)	60.2 (14.12)
Median (min, max)	60.0 (28, 87)	60.0 (28, 85)	60.0 (28, 85)	60.0 (48, 71)	65.0 (30, 87)
Age group (years) (n [%])					
< 65	81 (61.4)	67 (65.0)	59 (64.1)	8 (72.7)	14 (48.3)
≥ 65	51 (38.6)	36 (35.0)	33 (35.9)	3 (27.3)	15 (51.7)
Sex (n [%])					
Female	69 (52.3)	54 (52.4)	46 (50.0)	8 (72.7)	15 (51.7)
Male	63 (47.7)	49 (47.6)	46 (50.0)	3 (27.3)	14 (48.3)
Ethnicity (n [%])					
Hispanic or Latino	6 (4.5)	5 (4.9)	5 (5.4)	0	1 (3.4)
Not Hispanic or Latino	110 (83.3)	83 (80.6)	72 (78.3)	11 (100)	27 (93.1)
Not Reported	6 (4.5)	6 (5.8)	6 (6.5)	0	0
Unknown	10 (7.6)	9 (8.7)	9 (9.8)	0	1 (3.4)
Race (n [%])					
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Asian	43 (32.6)	33 (32.0)	32 (34.8)	1 (9.1)	10 (34.5)
Black or African American	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.8)	0	0	0	1 (3.4)

Parameter	NSCLC Patients Treated at 400 mg QD ^a				
	Overall N=132	Prior Systemic Treatment N=103	Prior Platinum Treatment N=92	No Prior Platinum Treatment N=40	
				Prior non-Platinum Systemic Treatment N=11	No Prior Systemic Treatment N=29
White	75 (56.8)	58 (56.3)	49 (53.3)	9 (81.8)	17 (58.6)
Unknown	11 (8.3)	10 (9.7)	9 (9.8)	1 (9.1)	1 (3.4)
Other	2 (1.5)	2 (1.9)	2 (2.2)	0	0
BMI (kg/m ²)					
n	131	102	91	11	29
Mean (StdDev)	24.83 (4.930)	25.17 (5.069)	25.20 (5.127)	24.98 (4.784)	23.60 (4.264)
Median (min, max)	23.89 (14.8, 45.7)	24.76 (14.8, 45.7)	24.98 (14.8, 45.7)	24.35 (19.3, 35.3)	22.77 (15.8, 36.8)
BSA (m ²)					
n	131	102	91	11	29
Mean (StdDev)	1.77 (0.244)	1.78 (0.252)	1.78 (0.247)	1.82 (0.302)	1.71 (0.208)
Median (min, max)	1.74 (1.2, 2.5)	1.76 (1.2, 2.5)	1.75 (1.2, 2.5)	1.79 (1.4, 2.5)	1.70 (1.3, 2.1)

Abbreviations: BMI = body mass index; BSA = body surface area; max = maximum; min = minimum; n = number of patients; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once daily; StdDev = standard deviation.

^a The dose received on Day 1 of the study.

Fonte: Extraído de referência 3

Apresentavam estado funcional ECOG-1 57,6%, ECOG-2 4,5%, metástases do sistema nervoso central 41,7%, e estavam em estadió IV 53,8%.

Estes dados são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9: Características clínicas dos doentes

Characteristic	NSCLC Patients Treated at 400 mg QD ^a				
	Overall N=132 n (%)	Prior Systemic Treatment N=103 n (%)	Prior Platinum Treatment N=92 n (%)	No Prior Platinum Treatment N=40	
				Prior non-Platinum Systemic Treatment N=11 n (%)	No Prior Systemic Treatment N=29 n (%)
ECOG performance status					
0	50 (37.9)	39 (37.9)	34 (37.0)	5 (45.5)	11 (37.9)
1	76 (57.6)	59 (57.3)	53 (57.6)	6 (54.5)	17 (58.6)
2	6 (4.5)	5 (4.9)	5 (5.4)	0	1 (3.4)
Most common target/non-target lesion location ^b					
Lung	107 (81.1)	83 (80.6)	72 (78.3)	11 (100)	24 (82.8)
Bone	56 (42.4)	46 (44.7)	40 (43.5)	6 (54.5)	10 (34.5)
Mediastinal adenopathy	44 (33.3)	31 (30.1)	26 (28.3)	5 (45.5)	13 (44.8)
CNS (brain)	42 (31.8)	32 (31.1)	28 (30.4)	4 (36.4)	10 (34.5)
Liver	35 (26.5)	30 (29.1)	27 (29.3)	3 (27.3)	5 (17.2)
Pleural	27 (20.5)	21 (20.4)	18 (19.6)	3 (27.3)	6 (20.7)
Hilar adenopathy	17 (12.9)	10 (9.7)	7 (7.6)	3 (27.3)	7 (24.1)
TNM stage at screening ^c					
Stage IIIB	3 (2.3)	3 (2.9)	3 (3.3)	0	0
Stage IV	71 (53.8)	52 (50.5)	46 (50.0)	6 (54.5)	19 (65.5)
Stage IVA	19 (14.4)	15 (14.6)	14 (15.2)	1 (9.1)	4 (13.8)
Stage IVB	34 (25.8)	28 (27.2)	26 (28.3)	2 (18.2)	6 (20.7)
Stage IVC	5 (3.8)	5 (4.9)	3 (3.3)	2 (18.2)	0
CNS metastasis (history or current) ^d	55 (41.7)	43 (41.7)	38 (41.3)	5 (45.5)	12 (41.4)
RET alteration					
RET-fusion	132 (100)	103 (100)	92 (100)	11 (100)	29 (100)
KIF5B	94 (71.2)	74 (71.8)	68 (73.9)	6 (54.5)	20 (69.0)
CCDC6	22 (16.7)	19 (18.4)	16 (17.4)	3 (27.3)	3 (10.3)
NCOA4	0	0	0	0	0
Other	16 (12.1)	10 (9.7)	8 (8.7)	2 (18.2)	6 (20.7)

Fonte: Extraído de referência 3

Eficácia

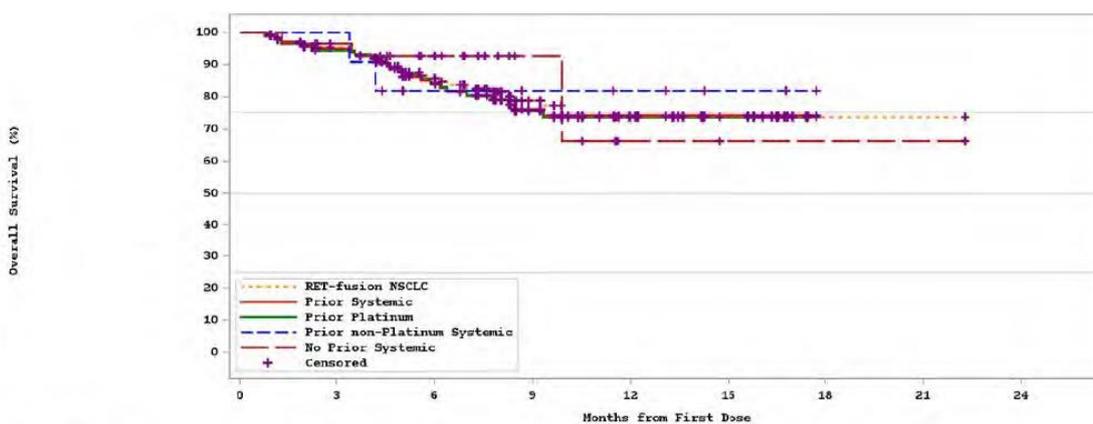
Sobrevivência global

Na população de eficácia, na data de corte de 18 de novembro de 2019, quando tinham ocorrido 26 eventos sobrevivência global (19,7%), o tempo mediano de sobrevivência global era de 11,0 meses (IC95% 9,9 A 13,3) nos doentes com CPNPC RET positivo com tratamento prévio com platina, e de 8,3 meses (IC95% 6,9 a 11,5) nos doentes sem tratamento prévio (1ª linha).

A sobrevivência global a 1 ano era de 73,8% (IC95% 64,5 a 83,0) na população global, de 73,6% (63,4 a 83,8) nos doentes com tratamento prévio com platina, e de 66,2% (34,4 a 98,0) nos doentes sem tratamento prévio (1ª linha).

Estes dados são apresentados na Figura 2.

Figura 2: sobrevivência global



Number at risk

RET-fusion NSCLC	132	115	87	51	29	15	1	1	0
Prior Systemic	103	90	71	44	27	15	0		
Prior Platinum	92	79	65	39	23	13	0		
Prior non-Platinum Systemic	11	11	6	5	4	2	0		
No Prior Systemic	29	25	16	7	2	1	1	1	0

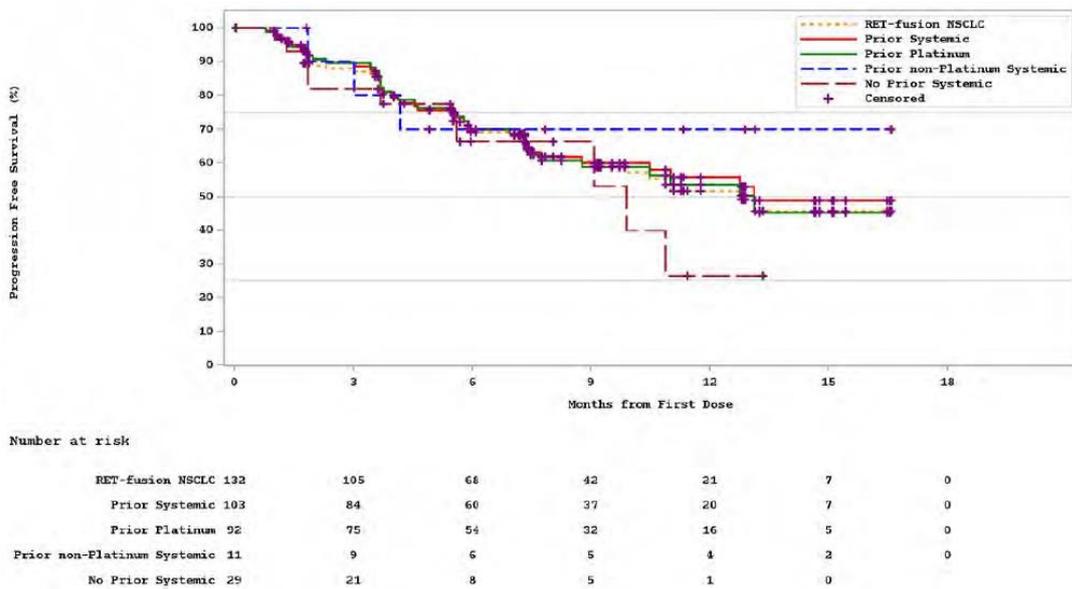
Fonte: Extraído de referência 3

Sobrevivência livre de progressão

Na população global, na data de corte, tinham ocorrido 50 eventos sobrevivência livre de progressão. O tempo mediano de sobrevivência livre de progressão era de 9,9 meses (IC95% 5,6 a NE) nos doentes com CPNPC RET positivo sem tratamento prévio (1ª linha), e de 13,1 (IC95% 7,7 a NE) meses nos doentes com tratamento prévio com platina.

Estes dados são apresentados na Figura 3.

Figura 3: sobrevivência livre de progressão



Fonte: Extraído de referência 3

Taxa de resposta global

Em relação à taxa de resposta global na data de corte, na população global apresentaram resposta global 75/132 doentes (56,8%; IC95% 47,9 a 65,4), na população com tratamento prévio com platina apresentaram resposta global 49/92 doentes (53,3%; IC95% 42,6 a 63,7), e na população sem tratamento prévio (1ª linha) apresentaram resposta global 19/29 doentes (65,5%; IC95% 45,7 a 82,1).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Não foi possível comparar pralsetinib com os comparadores de interesse, na indicação em avaliação, por não ter sido submetido nenhum estudo relevante para a presente avaliação.

O Titular de AIM submeteu o relatório de estudo na população com CPNPC *wild type* (comparação entre o estudo ARROW e Flatiron EDM). Os doentes do Flatiron Health eram elegíveis para o estudo se estivessem incluídos na base de dados *Enhanced Data Mart* (EDM), com um diagnóstico de CPNPC entre 1 de janeiro de 2011 e 1 de março de 2020 e tivessem iniciado tratamento de primeira ou segunda linha numa clínica Flatiron Health. De salientar que embora alguns doentes na EDM possam ser RET positivos, a maioria dos doentes não tinha disponível este teste, sendo razoável assumir que a maioria dos doentes era RET negativo, uma vez que os doentes com fusão RET representam apenas 1 a 2% dos doentes com CPNPC. Assim, este estudo de comparação indireta foi considerado não informativo para a tomada de decisão, por o estudo comparador (Flatiron EDM) não incluir a população de interesse.

O Titular de AIM submeteu ainda uma comparação indireta ajustada, não ancorada, entre dois estudos de braço único (ARROW e Flatiron CGDB) mas a população incluída no estudo comparador (doentes com cancro do pulmão de não pequenas células negativos para o estado de fusão RET) não coincide com a população de interesse (doentes com cancro do pulmão de não pequenas células positivos para o estado de fusão RET).

7. Qualidade da evidência submetida

Não foi submetido nenhum estudo relevante para a presente avaliação.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de pralsetinib “*para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para fusão do rearranjo durante transfeção (RET), não tratados previamente com um inibidor RET*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED, I.P. previam a avaliação do benefício adicional de pralsetinib em duas subpopulações: 1- doentes adultos com cancro de pulmão de células não pequenas avançado (CPNPC) positivo para a fusão reorganizado durante a transfecção (RET) não tratados anteriormente com um inibidor de RET e não tratados previamente [1ª linha] (subpopulação 1), em que a intervenção era pralsetinib, e os comparadores eram derivados de platina (cisplatina ou carboplatina) associados a vinorelbina, paclitaxel ou pemetrexedo; derivados de platina (cisplatina ou carboplatina) associados a pemetrexedo e pembrolizumab, e pembrolizumab em monoterapia; 2- doentes adultos com cancro de pulmão de células não pequenas avançado (CPNPC) positivo para a fusão reorganizado durante a transfecção (RET) não tratados anteriormente com um inibidor de RET e tratados previamente (subpopulação 2), em que a intervenção era pralsetinib, e os comparadores eram docetaxel, pemetrexedo, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, regimes com duplete de platina, e docetaxel + nitendanib.

Para suportar o benefício adicional de pralsetinib em relação aos comparadores de interesse, na população de interesse (CPNPC RET positivo), o Titular de AIM submeteu uma revisão sistemática da literatura e duas comparações indiretas ajustadas, não ancoradas, entre o estudo ARROW (pralsetinib) e uma base de dados eletrónica dos EUA (Flatiron Health). A Flatiron Health é uma base de dados observacionais, criada a partir de registos electrónicos de saúde. Para a primeira comparação foi utilizada a Flatiron Health and Foundation Medicine (FMI) NSCLC Clinico-Genomic database (Flatiron CGDB), que inclui doentes com ≥ 2 visitas na base de dados Flatiron após 1 de janeiro 2011 e com resultados de perfil genómico abrangente por FMI. Para a segunda comparação foi utilizada base de dados Flatiron Health com doentes incluídos na base de dados Enhanced Data Mart (EDM).

Para a comparação indireta entre o estudo ARROW (pralsetinib) e os estudos Flatiron Health, o TAIM utilizou diferentes métodos de comparação que incluíram ponderação pelo inverso do score de propensão através de regressão logística ou árvores de regressão aditiva Bayesiana (BART), ponderação usando o score de propensão para ajustamento de covariáveis, e correspondência por score de propensão com os scores de propensão estimados através de regressão logística.

A revisão sistemática da literatura (RSL) identificou 13 estudos na população de interesse, mas nenhum estudo incluía os comparadores de interesse. Assim, não foi possível utilizar o resultado da RSL para proceder a comparações indiretas com o estudo ARROW (pralsetinib).

O Titular de AIM submeteu um relatório de comparação entre o estudo ARROW e Flatiron EDM. Os doentes do Flatiron Health eram elegíveis para o estudo se estivessem incluídos na base de dados Enhanced Data Mart (EDM), com um diagnóstico de CPNPC entre 1 de Janeiro de 2011 e 1 de Março de 2020 e tivessem iniciado tratamento de primeira ou segunda linha numa clínica Flatiron Health. De salientar que embora alguns doentes na EDM possam ser RET positivos, a maioria dos doentes não tinha disponível este teste, sendo razoável assumir que a maioria dos doentes era RET negativo, uma vez que os doentes com fusão RET representam apenas 1 a 2% dos doentes com CPNPC. Assim, este estudo de comparação indireta foi considerado não informativo para a tomada de decisão, por o estudo comparador (Flatiron EDM) não incluir a população de interesse (incluía doentes com CPNPC *wild type*).

Considerou-se ainda uma análise comparando de forma indireta o estudo ARROW (pralsetinib) com o estudo Flatiron CGDB (em que existem dados de doentes com carcinoma do pulmão de não pequenas células, em que o estado de fusão RET era conhecido). Contudo, este estudo incluiu apenas doentes com cancro do pulmão de não pequenas células negativos para o estado de fusão RET, pelo que esta população também não corresponde à população de interesse.

Assim, considerou-se que os estudos submetidos pelo TAIM não são informativos para a tomada de decisão.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de pralsetinib “para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para fusão do rearranjo durante transfeção (RET), não tratados previamente com um inibidor RET”.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de pralsetinib em relação aos comparadores de interesse, em nenhuma das subpopulações definidas na matriz da avaliação. Recomenda-se que pralsetinib não seja financiado nesta indicação.

Esta recomendação é feita por não ter sido possível comparar pralsetinib com os comparadores selecionados, na população de interesse, por os estudos submetidos pelo Titular de AIM terem sido considerados não informativos para a tomada de decisão.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

1. Uma comparação indireta ajustada, não ancorada, entre dois estudos de braço único (ARROW e Flatiron CGDB) foi considerada não informativa para a tomada de decisão por a coorte comparadora não coincidir com a população de interesse (não incluir doentes com cancro do pulmão de não pequenas células positivo para a fusão RET).
2. Uma comparação indireta ajustada, não ancorada, entre dois estudos de braço único (ARROW e Flatiron EDM) foi considerada não informativa para a tomada de decisão por a coorte comparadora não coincidir com a população de interesse (não incluir doentes com cancro do pulmão de não pequenas células positivo para a fusão RET).

10. Conclusões

O medicamento Gavreto (pralsetinib) *em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para fusão do rearranjo durante transfeção (RET), não tratados previamente com um inibidor RET*, não demonstrou Valor Terapêutico Acrescentado (VTA) face aos comparadores definidos na matriz de avaliação, pelo que se recomenda que não seja financiado nesta indicação.

Deste modo, as entidades tuteladas pelo membro do Governo responsável pela área da saúde, não poderão proceder à aquisição deste medicamento nos termos do disposto no artigo 25.º, n.º 11 do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua atual redação, para efeitos de utilização na indicação indeferida.

12. Referências bibliográficas

1. Relatório Farmacoterapêutico. Pralsetinib. INFARMED IP. Versão 1.0. 8/07/2022
2. Mtech Access. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small cell lung carcinoma (NSCLC). Systematic literature review (SLR) of clinical evidence. Version 1.0. 21/03/2022
3. Clinical Study Report. Pralsetinib. Study BLU-667-1101. A phase 1/2 study of a highly-selective RET inhibitor, BLU-667, in patients with thyroid cancer, non-small cell lung cancer (NSCLC) and other advanced solid tumors. 26 February 2020
4. Effectiveness comparison between Flatiron CGDB patients on six different regimes and ARROW RET-fusion positive patients given pralsetinib. Technical Report. Version 3.0 Prepared by Cytel Inc. 1 October 2021
5. Effectiveness comparison between Flatiron EDM patients on three different regimes and ARROW RET-fusion positive patients given pralsetinib. Technical Report. Version 7.0. Prepared by Cytel Inc. 15 October 2021