

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## LORVIQUA (LORLATINIB)

*Tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) não previamente tratados com um inibidor da ALK.*

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

13/09/2024

---

Lorviqua (Lorlatinib)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 06/09/2024

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

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

**Nome do medicamento:** Lorviqua

**Apresentação(ões):** 30 e 90 Unidades, Comprimido revestido por película, 25 mg e 100 mg, nº s registo 5779970 e 5772074

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

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) não previamente tratados com um inibidor da ALK.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Lorviqua (Lorlatinib) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) não previamente tratados com um inibidor da ALK.

Face aos comparadores crizotinib, alectinib e brigatinib, o medicamento lorlatinib foi indicativo de valor terapêutico acrescentado não quantificável na indicação em avaliação, ou seja, no tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) não previamente tratados com um inibidor da ALK.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Lorviqua (Lorlatinib), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face aos comparadores selecionados na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

---

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

A incidência do cancro do pulmão, uma doença rara até ao início do século XX, tem vindo a aumentar rapidamente nos últimos anos a nível mundial. 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 nível mundial.

Globalmente, apenas 18% dos doentes estarão vivos 5 anos ou mais 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 anti-tabágicas 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 planalto nas mulheres; embora tal não aconteça nalguns países da Europa do Sul.

A OMS estima que em Portugal foram diagnosticados em 2020 5284 novos casos de cancro do pulmão, representando a terceira neoplasia mais frequente no País (quarta nas mulheres). A prevalência estimada da doença num período de 5 anos é de 5 304 casos. Os dados do Registo Oncológico Nacional de referem 4 424 novos casos de cancro da traqueia e brônquios em 2018.

Cerca de 80% a 85% dos cânceres do pulmão são de células não-pequenas (CPCNP) enquanto 12% a 15% são de pequenas células (CPPC). No CPNPC, os rearranjos cromossômicos que envolvem o gene loci ALK no cromossoma 2 são encontrados em aproximadamente 5% dos tumores. O rearranjo *ALK* mais comum justapõe a extremidade de 5 do gene proteína associada ao microtúbulo equinoderme 4 (*EML4*) com a extremidade de 3 do gene *ALK*, resultando na fusão nova oncogene *EML4-ALK*. Esta fusão define um subconjunto clínico patológico distinto de NSCLC. A detecção de rearranjos de genes *ALK* em doentes recém-diagnosticados com CPNPC é fundamental, uma vez que a presença deste oncogene influencia as decisões de tratamento.

Os tumores que contêm oncogenes de fusão *ALK* ou suas variantes estão associados a características clínicas específicas, incluindo história do não fumar ou do tabagismo leve, a idade mais jovem e o adenocarcinoma com anel de sinalização ou histologia acinar, embora estas "características típicas" não sejam absolutamente necessárias para um rearranjo *ALK*. O diagnóstico é importante, uma vez que os tumores "ALK-positivos" são altamente sensíveis à terapia com inibidores direcionados para a *ALK*.

O CPCNP *ALK*-positivo avançado é caracterizado por um alto risco ao longo da vida de metastização para o sistema nervoso central (SNC) e uma elevada frequência de metástases no cérebro ao diagnóstico, sendo o SNC o local mais comum de progressão da doença. Potenciais mecanismos de resistência aos inibidores da *ALK* incluem mutações *ALK* e mecanismos de desvio, através da ativação de outro recetor tirosina cinases.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O lorlatinib é um inibidor seletivo das tirosinas cinases do *ALK* e do oncogene *c-ros 1 (ROS1)*, que compete com a adenosina trifosfato (ATP) e que tem como alvo uma ampla gama de mutações na *ALK*, está aprovado pela EMA para uso clínico em doentes com CPNPC metastático com *ALK* positivo. 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. Lorlatinib 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

## Lorviqua (Lorlatinib)

crizotinib. Lorlatinib é também capaz de penetrar a barreira hematoencefálica. Lorlatinib demonstrou atividade em ratinhos portadores de implantes de tumor cerebral EML4-ALK ou EML4-ALKL1196M ortotópicos. Deve ser tomado por via oral na dose de 100 mg/dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

As alternativas terapêuticas em 1ª linha são crizotinib, alectinib e brigatinib.

O crizotinib foi o primeiro inibidor da ALK disponível. O crizotinib é uma pequena molécula seletiva inibidora do recetor da tirosina cinase da ALK e das suas variantes oncogénicas. Embora o crizotinib seja efetivo no tratamento de doentes com CPCNP ALK-positivo, quase todos os doentes desenvolvem resistência ao medicamento, geralmente nos primeiros anos de tratamento. Com os inibidores ALK mais recentes, muitos doentes que foram tratados inicialmente e que desenvolveram resistência ao crizotinib, têm indicação para o tratamento com um inibidor de ALK de 2ª geração.

O alectinib é um inibidor altamente seletivo e potente da tirosina cinase do ALK e RET. Em estudos pré-clínicos, a inibição da atividade da tirosina cinase do ALK levou ao bloqueio das vias de sinalização a jusante, incluindo STAT 3 e PI3K/AKT e apoptose de células tumorais. O alectinib demonstrou atividade *in vitro* e *in vivo* contra as formas mutantes da enzima ALK, incluindo mutações responsáveis pela resistência ao crizotinib. Tem uma melhor eficácia (sistémica e intracraniana), e um perfil de segurança mais favorável em comparação com o crizotinib.

O brigatinib é um inibidor da tirosina cinase dirigido à ALK, ao oncogene c-ros 1 (ROS1) e ao recetor do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF -1R). Inibiu a autofosforilação da ALK e a fosforilação mediada pela ALK do transdutor de sinal STAT3 em ensaios *in vitro* e *in vivo*. Inibiu a proliferação *in vitro* de linhas celulares que expressam as proteínas de fusão EML4-ALK e NPM-ALK e demonstrou inibição dependente da dose do crescimento do xenotransplante do CPNPC EML4-ALK-positivo em ratinhos. Inibiu a viabilidade *in vitro* e *in vivo* de células que expressam formas mutantes de EML4-ALK associadas à resistência a inibidores da ALK, incluindo a G1202R e a L1196M. Tem uma melhor eficácia (sistémica e intracraniana), e um perfil de segurança mais favorável em comparação com o crizotinib.

As recomendações colocam outros inibidores de ALK de 2ª geração - ceritinib - como alternativa terapêutica ao alectinib. Este fármaco não tem decisão de financiamento no SNS.

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

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Cancro do pulmão de não pequenas células, avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) sem tratamento prévio com inibidor ALK.	Lorlatinib	Crizotinib Alectinib Brigatinib

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

Tabela 3 – Medidas de Avaliação

Medidas de avaliação	Pontuação Atribuída	Classificação da importância das medidas
<i>Medidas de eficácia</i>		
Sobrevida Global	9	Crítico
Qualidade de vida	8	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	5	Importante
<i>Medidas de Segurança</i>		
Mortalidade por eventos adversos	9	Crítico
Taxa de abandono da por eventos adversos	8	Crítico

Eventos adversos grau 3 ou 4	7	Crítico
Eventos adversos	6	Importante

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo CROWN <sup>(1)</sup>
- NMA submetida pela empresa <sup>(2)</sup>

### Lista de estudos excluídos da avaliação:

- Nenhum

### Estudos incluídos na análise

- Estudo CROWN <sup>(1)</sup>

Ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado e aberto, que avaliou a eficácia e segurança de lorlatinib em monoterapia comparativamente a crizotinib em monoterapia no tratamento de doentes adultos com CPNPC ALK+ não tratados previamente.

### ***Critérios de Inclusão***

Os critérios de inclusão dos estudos incluíam:

- Diagnóstico de CPNPC ALK+ localmente avançado ou metastático;
- Com pelo menos 1 lesão extracraniana mensurável sem ter sido submetida a radioterapia;
- As metástases no SNC são permitidas se assintomáticas;
- Sem tratamento prévio para CPNPC avançado, incluindo agentes dirigidos para alvos moleculares; O tratamento prévio para estadios mais precoces só era permitido se finalizado há mais de 12 meses;
- ECOG PS 0, 1 ou 2;
- Idade  $\geq$  18 anos;
- Com os eventos adversos da radioterapia resolvidos para os níveis basais ou menores que grau 1 exceto se o investigador definir que não são um risco para a segurança dos doentes.

### ***Critérios de Exclusão***

Critérios de exclusão:

- Compressão da medula espinal a não ser que o doente possua bom controlo da dor e exista estabilização ou recuperação da função neurológica pelo menos 4 semanas antes da randomização;
- Cirurgia major nas 4 semanas antes da randomização;
- Radioterapia nas 2 semanas antes da randomização;
- Condições vasculares significativas (arteriais e venosas) e condições cardíacas significativas.
- Características predisponentes para pancreatite aguda no mês anterior à randomização;
- História de fibrose intersticial pulmonar extensa, bilateral, disseminada ou doença intersticial pulmonar incluindo história de pneumonite, pneumonite de hipersensibilidade, pneumonia intersticial, doença pulmonar intersticial, bronquiolite obliterante e fibrose pulmonar idiopática;
- Outra doença aguda ou crónica, médica ou psiquiátrica.

### ***Desenho do estudo***



Participantes com CPNPC ALK+ não tratados previamente foram aleatorizados na razão de 1:1 para lorlatinib ou crizotinib. O processo de aleatorização foi independente e centralizado com recurso a *interactive response technology system (interactive web-based response)*. A estratificação na aleatorização baseou-se na presença de metástases cerebrais (sim vs. não) e na origem étnica (asiáticos vs. não-asiáticos).

O desenho do estudo é apresentado na figura 1.

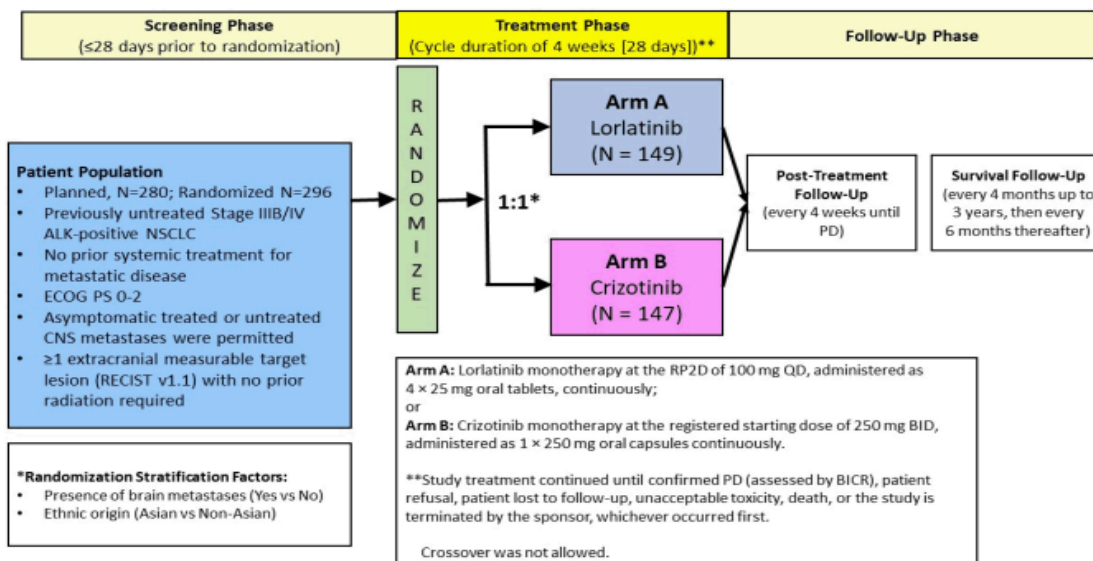


Figura 1 – Desenho do estudo.

### Outcomes do estudo

O objetivo primário foi avaliar a eficácia de lorlatinib vs crizotinib na sobrevivência livre de progressão (SLP) definida como o tempo desde a aleatorização até à data da primeira documentação de progressão da doença, por um grupo de revisores independentes (*Blinded Independent Central Review, BICR*) com base nos critérios *RECIST* v1.1, ou morte por qualquer causa, nestes doentes, o que ocorresse primeiro.

Os objetivos secundários foram:

- Sobrevivência global (SG);
- SLP com base na avaliação do investigador;
- Resposta global baseada nas avaliações do *BICR* e do investigador;

- Resposta global intra-craniana (*intracranial objective response*, IC-OR), tempo até progressão tumoral intra-craniana (*intracranial time to tumor progression*, IC-TTP), duração da resposta, duração da resposta intra-craniana (*intracranial duration of response*, IC-DOR), tempo até resposta e tempo até resposta tumoral intra-craniana (*intracranial time to tumor response*, IC-TTR) com base na avaliação do *BICR (RECIST v1.1)*;
- *Patient-reported outcomes* (PROs) através das ferramentas EORTC QLQ C30, o seu correspondente para cancro do pulmão EORTC QLQ-LC13 e *EuroQol 5-dimension 5-level* (EQ-5D-5L);
- Avaliação de biomarcadores no tecido tumoral e sangue periférico;
- Avaliação da segurança e tolerabilidade em cada braço de tratamento

### **Análise estatística**

Foi planeada uma análise interina após terem sido observados cerca de 75% (133) dos 177 eventos previstos de progressão da doença ou morte. A análise foi conduzida na data de *cut-off* de 20 de março de 2020 com 127 eventos a representarem cerca de 72% do total de eventos previstos.

No cálculo da dimensão da amostra foi assumida uma duração mediana de SLP de 18 meses no braço lorlatinib e 11 meses no braço crizotinib, e um poder  $\geq 90\%$  para detetar um *hazard ratio* (HR) de 0,611 com base num teste *log-rank* bilateral, a um nível de significância de 0,025 (unilateral). Os limites de eficácia foram determinados recorrendo a uma função de consumo de alfa de *Lan-DeMets*, aplicando limites de *O'Brien Fleming*.

Na análise da SLP, o teste foi efetuado com um nível de alfa unilateral estabelecido de 0,0081, tendo este sido atualizado com base num limite correspondente aos eventos observados na análise interina (72% do total de eventos planeados).

Os *endpoints* de eficácia foram avaliados na população *intention-to-treat* (ITT), que incluiu todos os participantes aleatorizados e foi utilizado o método *Kaplan-Meier* (KM) para estimar o tempo até ao evento.

Lorviqua (Lorlatinib)

Nas comparações entre braços de tratamento para SLP e SG foram executados testes *log-rank* unilaterais, estratificados de acordo com os fatores de *baseline*, tendo sido aplicados modelos de regressão de *Cox* estratificados para estimar os HR.

Para avaliar a diferença na resposta entre os grupos, foi utilizado o teste unilateral estratificado *Cochran-Mantel-Haenszel*.

Entre maio de 2017 e fevereiro de 2019 foram aleatorizados 296 participantes, referentes a 104 centros em 23 países, dos quais 149 integraram o braço de lorlatinib e 147 o braço de crizotinib, que constituíram a população ITT. A população para avaliação da segurança, compreendeu todos os participantes que receberam pelo menos uma dose de tratamento com lorlatinib ou crizotinib.

#### ***Características basais dos doentes do estudo***

Neste estudo, 296 participantes com CPNPC ALK+ não tratados previamente foram aleatorizados na razão de 1:1 para lorlatinib ou crizotinib.

À data de Interim Clinical Study Report Protocol B7461006 todos os doentes do braço lorlatinib tinham sido tratados e cinco do braço crizotinib não tinham iniciado tratamento. Continuavam em tratamento 103 doentes do braço lorlatinib e 33 doentes do braço crizotinib.

As características demográficas dos doentes eram equilibradas entre os dois braços do estudo. A mediana de idades era de 61 anos no braço lorlatinib e de 56 anos no braço crizotinib, com mais doentes com idade  $\geq 65$  anos no braço lorlatinib (39,6%) do que no braço crizotinib (29,9%). Foram randomizadas mais mulheres comparativamente com que homens, 59,1% vs. 40,9%, respetivamente. A maioria dos doentes era de raça caucasiana (48,6%) ou asiáticos (43,9%).

A tabela 4 mostra as características demográficas dos doentes incluídos no estudo.

#### ***Tabela 4 – Características demográficas basais dos doentes incluídos no estudo***

	Lorlatinib (N=149)	Crizotinib (N=147)	Total (N=296)
<b>Demographic</b>			
<b>Age (Years) *, n (%)</b>			
18 -< 45	26 (17.4)	35 (23.8)	61 (20.6)
45 -< 65	64 (43.0)	68 (46.3)	132 (44.6)
≥ 65	59 (39.6)	44 (29.9)	103 (34.8)
n1	149	147	296
Mean (SD)	59.1 (13.12)	55.6 (13.52)	57.4 (13.41)
Median (Q1, Q3)	61.00 (51.00, 69.00)	56.00 (45.00, 66.00)	59.00 (47.50, 68.00)
Range (Min, Max)	(30, 90)	(26, 84)	(26, 90)
<b>Gender, n (%)</b>			
Male	65 (43.6)	56 (38.1)	121 (40.9)
Female	84 (56.4)	91 (61.9)	175 (59.1)
<b>Race, n (%)</b>			
White	72 (48.3)	72 (49.0)	144 (48.6)
Black or African American	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Asian	65 (43.6)	65 (44.2)	130 (43.9)
Other	0	0	0
Missing	12 (8.1)	9 (6.1)	21 (7.1)
<b>Ethnicity, n (%)</b>			
Hispanic or Latino	13 (8.7)	11 (7.5)	24 (8.1)
Not Hispanic or Latino	124 (83.2)	126 (85.7)	250 (84.5)
Unknown	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Not reported	12 (8.1)	9 (6.1)	21 (7.1)
<b>Racial Designation for Asian, n (%)</b>			
Japanese	25 (38.5)	23 (35.4)	48 (36.9)
Korean	8 (12.3)	13 (20.0)	21 (16.2)
Chinese	26 (40.0)	23 (35.4)	49 (37.7)
Other	6 (9.2)	6 (9.2)	12 (9.2)

A maioria dos doentes apresentava envolvimento pulmonar e dos gânglios loco regionais, cerca de um terço a metade dos doentes apresentava metástases envolvendo a pleura, osso, fígado e cérebro. Um quarto dos doentes (26,4%) na apresentava envolvimento cerebral (10% tinha pelo menos uma lesão mensurável e 16% doença não mensurável, avaliada por revisão neurorradiológica central independente) (Tabela 5).

Tabela 5 – Características tumorais basais dos doentes incluídos no estudo

	Lorlatinib (N=149) n (%)	Crizotinib (N=147) n (%)	Total (N=296) n (%)
<b>Measurable Disease at Baseline</b>			
Yes	144 (96.6)	143 (97.3)	287 (97.0)
No	5 (3.4)	4 (2.7)	9 (3.0)
<b>Adequate Baseline Assessment</b>			
Yes	149 (100.0)	147 (100.0)	296 (100.0)
No	0	0	0
<b>Involved Tumor Sites at Baseline<sup>a</sup></b>			
LUNG	144 (96.6)	143 (97.3)	287 (97.0)
LYMPH NODES REGIONAL and DISTANT	124 (83.2)	130 (88.4)	254 (85.8)
PLEURA	69 (46.3)	87 (59.2)	156 (52.7)
BONE	64 (43.0)	84 (57.1)	148 (50.0)
LIVER	59 (39.6)	64 (43.5)	123 (41.6)
BRAIN	51 (34.2)	55 (37.4)	106 (35.8)
ADRENAL GLAND	31 (20.8)	21 (14.3)	52 (17.6)
OTHER	30 (20.1)	42 (28.6)	72 (24.3)
MEDIASTINUM	9 (6.0)	18 (12.2)	27 (9.1)
PERITONEAL CAVITY	8 (5.4)	10 (6.8)	18 (6.1)
PERITONEUM	6 (4.0)	5 (3.4)	11 (3.7)
CHEST WALL	4 (2.7)	5 (3.4)	9 (3.0)
OMENTUM	4 (2.7)	2 (1.4)	6 (2.0)
PELVIS	1 (0.7)	5 (3.4)	6 (2.0)
RETROPERITONEUM	3 (2.0)	3 (2.0)	6 (2.0)
KIDNEY	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.7)
NECK	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (1.4)
ABDOMINAL WALL	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)
BREAST	0	2 (1.4)	2 (0.7)
DIAPHRAGM	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
COLON	0	1 (0.7)	1 (0.3)
OVARY	0	1 (0.7)	1 (0.3)
SKIN	0	1 (0.7)	1 (0.3)
UTERUS	0	1 (0.7)	1 (0.3)
<b>Brain Disease at Baseline<sup>b</sup></b>			
Yes	38 (25.5)	40 (27.2)	78 (26.4)
Measurable Disease	17 (11.4)	13 (8.8)	30 (10.1)
Not Measurable Disease	21 (14.1)	27 (18.4)	48 (16.2)
No	110 (73.8)	106 (72.1)	216 (73.0)
No Data	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)

A maioria (>90%) em ambos os braços, apresentava na *baseline* um ECOG *performance status* ≤1. Mais de metade dos doentes (59,1%) não eram fumadores. As características são bem equilibradas nos 2 grupos.

### Resultados de eficácia

A mediana da SG não foi atingida em nenhum dos braços de tratamento, tendo sido estimada uma redução não significativa de cerca de 28% do risco de morte com o tratamento com lorlatinib vs.

Lorviqua (Lorlatinib)

crizotinib (HR= 0,72; IC 95%: 0,414 a 1,249). À data de *cutoff*, tinham morrido 23 participantes (15,4%) no braço lorlatinib e 28 participantes (19,0%) no braço crizotinib (Tabela 6).

Tabela 6 – Resultados da SG do estudo

	Lorlatinib (N=149)	Crizotinib (N=147)
Patients with event, n (%)	23 (15.4)	28 (19.0)
Patients censored, n (%)	126 (84.6)	119 (81.0)
Reason for censoring, n (%)		
Withdrawal of consent	4 (2.7)	18 (12.2)
Lost to follow-up <sup>a</sup>	0	2 (1.4)
Alive	122 (81.9)	99 (67.3)
Probability of being event-free (95% CI) <sup>b</sup>		
at 12 months	0.898 (0.837, 0.937)	0.866 (0.795, 0.913)
at 24 months	0.833 (0.748, 0.891)	0.763 (0.670, 0.833)
at 36 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)		
Quartiles (95% CI) <sup>c</sup>		
Q1	28.2 (24.7, NE)	NE (17.4, NE)
Median	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Q3	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis <sup>d</sup>		
Comparison vs Crizotinib		
Hazard Ratio <sup>e</sup>	0.72	
95% CI <sup>e</sup>	0.414, 1.249	

A figura 2 mostra a SG ao longo do tempo.

## Lorviqua (Lorlatinib)

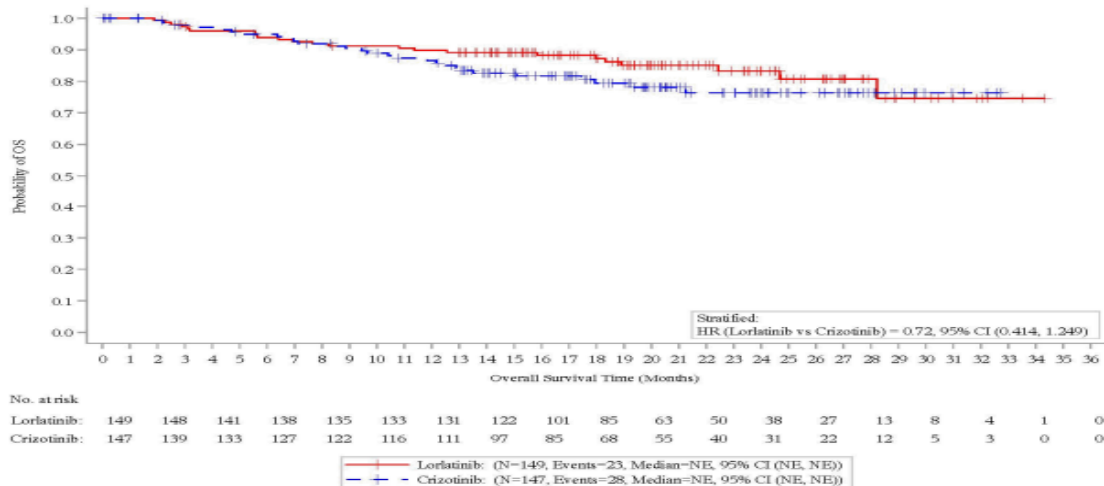


Figura 2 – SG ao longo do estudo

À data de *cutoff*, de acordo com a avaliação do BICR, com uma duração mediana de *follow-up* de 18,3 meses para o braço de lorlatinib (intervalo de confiança [IC] 95%: 16,4 a 20,1 meses) e de 14,8 meses para o braço de crizotinib (IC 95%: 12,8 a 18,4 meses), o tratamento com lorlatinib reduziu em 72% o risco de progressão ou morte comparativamente a crizotinib (HR= 0,28; IC 95%: 0,191 a 0,413;  $p < 0,001$ ). A mediana da SLP não foi estimável no braço de lorlatinib e no braço de crizotinib a SLP mediana foi de 9,3 meses (IC 95%: 7,6 a 11,1 meses). (Tabela 7 e Figura 3).

## Tabela 7 – Resultados da SLP

	Lorlatinib (N=149)	Crizotinib (N=147)
Patients with event, n (%)	41 (27.5)	86 (58.5)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	32 (21.5)	82 (55.8)
Death	9 (6.0)	4 (2.7)
Patients censored, n (%)	108 (72.5)	61 (41.5)
Reason for censoring, n (%)		
No adequate baseline assessment	0	0
Start of new anti-cancer therapy	10 (6.7)	24 (16.3)
Event after ≥ 2 missing or inadequate post-baseline assessments	1 (0.7)	0
Withdrawal of consent	3 (2.0)	14 (9.5)
Lost to follow-up	1 (0.7)	0
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0
Ongoing without an event	93 (62.4)	23 (15.6)
Probability of being event-free (95% CI) <sup>a</sup> at 12 months	0.781 (0.703, 0.840)	0.387 (0.298, 0.475)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) <sup>b</sup>		
Q1	14.7 (10.8, NE)	5.4 (3.7, 7.2)
Median	NE (NE, NE)	9.3 (7.6, 11.1)
Q3	NE (NE, NE)	18.5 (14.6, NE)
Stratified analysis <sup>c</sup> Comparison vs Crizotinib		
Hazard Ratio <sup>d</sup>	0.28	
95% CI <sup>d</sup>	0.191, 0.413	
RCI <sup>e</sup>	0.175, 0.451	
1-sided p-value <sup>f</sup>	<.0001	
2-sided p-value <sup>f</sup>	<.0001	

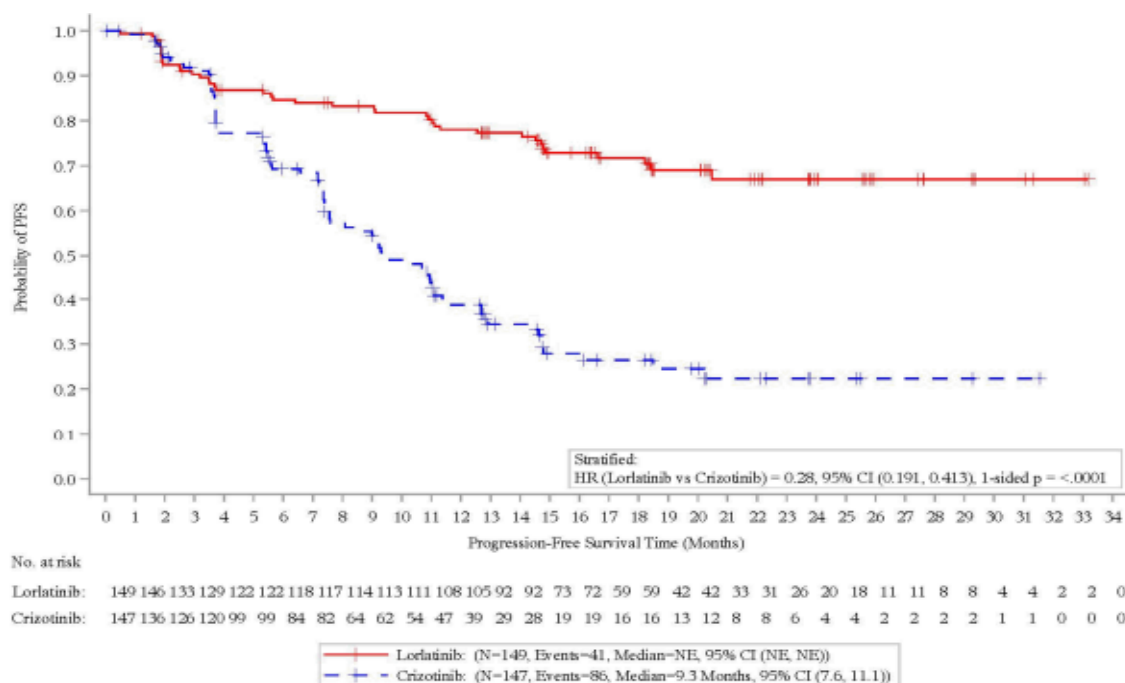


Figura 3 – SLP do estudo



Estes resultados foram consistentes com os resultados da PFS segundo a avaliação pelo investigador. Adicionalmente, o tratamento com lorlatinib esteve associado a uma melhoria estatisticamente significativa e consistente entre os vários subgrupos, em comparação com crizotinib (Figura 4).

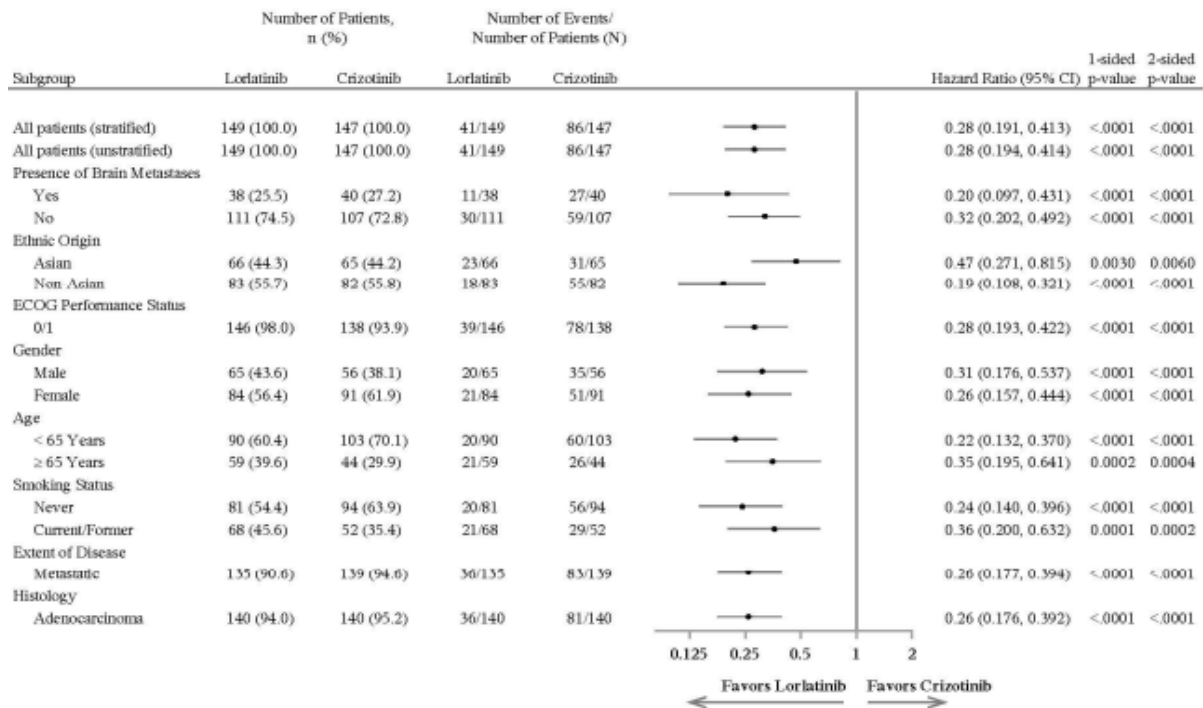


Figura 4 – Análise de subgrupos da SLP do estudo

À data da análise interina, a percentagem de participantes com resposta objetiva confirmada, avaliada pelo BICR, foi significativamente superior no braço lorlatinib comparativamente ao braço crizotinib (80.5% [IC 95%: 73.3 – 86.6] vs. 61.9% [IC 95%: 53.5 – 69.8]), respetivamente, com um *odds ratio* de 2.50 [1.48-4.59]) e para os subgrupos pré-definidos (Tabela 8).

Tabela 8 – Resultados da taxa de resposta

	Lorlatinib (N=149)	Crizotinib (N=147)
Confirmed Best Overall Response, n (%)		
Complete response (CR)	12 (8.1)	3 (2.0)
Partial response (PR)	108 (72.5)	88 (59.9)
Stable disease (SD)	16 (10.7)	39 (26.5)
Non-CR/Non-PD	0	0
Progressive disease (PD)	8 (5.4)	7 (4.8)
Not evaluable (NE)	5 (3.4)	10 (6.8)
Objective Response (CR+PR), n (%)	120 (80.5)	91 (61.9)
95% CI <sup>a</sup>	73.3, 86.6	53.5, 69.8
Stratified analysis of Objective Response Rate <sup>b</sup>		
Comparison vs Crizotinib		
Odds Ratio	2.499	
95% CI <sup>c</sup>	1.484, 4.594	
1-sided p-value <sup>d</sup>	0.0002	
2-sided p-value <sup>d</sup>	0.0003	

À data da análise interina, a percentagem de participantes com duração objetiva da resposta (DOR) confirmada, avaliada pelo BICR (IC 95%), era não estimável no braço lorlatinib, com aproximadamente 75% dos doentes a continuar a responder ao tratamento. A mediana de DOR no braço crizotinib foi de 11,0 meses (IC 95%: 9,0 – 12,9). A proporção de doentes com DOR  $\geq$ 12 meses foi 69,9% no braço lorlatinib e 27,1% no braço de crizotinib.

Os *scores* médios na *baseline* relativamente à qualidade de vida global medidos com a EORTC QLQ-C30 *Functional and Symptoms Scales* foram de 64,6 (erro padrão  $\pm$ 1,82) no braço lorlatinib e de 59,8 (erro padrão  $\pm$ 1,90) no braço crizotinib. Observou-se uma melhoria significativa na qualidade de vida global no braço lorlatinib comparativamente ao braço crizotinib (diferença média de 4,65 [IC 95%: 1,14 a 8,16];  $p=0,0096$ ). Esta melhoria na variação média desde a *baseline* foi observável desde o 2º ciclo e mantida ao longo do tempo no braço lorlatinib (Figura 5).

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas ( $\geq$ 10 pontos de diferença) em nenhum dos domínios funcionais, ainda que tenha sido estimada uma melhoria não significativa nas escalas física, desempenho, emocional e social no braço lorlatinib. A proporção de participantes com melhoria ( $\geq$ 10 pontos de variação desde a *baseline*) ou estabilização da qualidade de vida global foi similar entre os braços de tratamento.

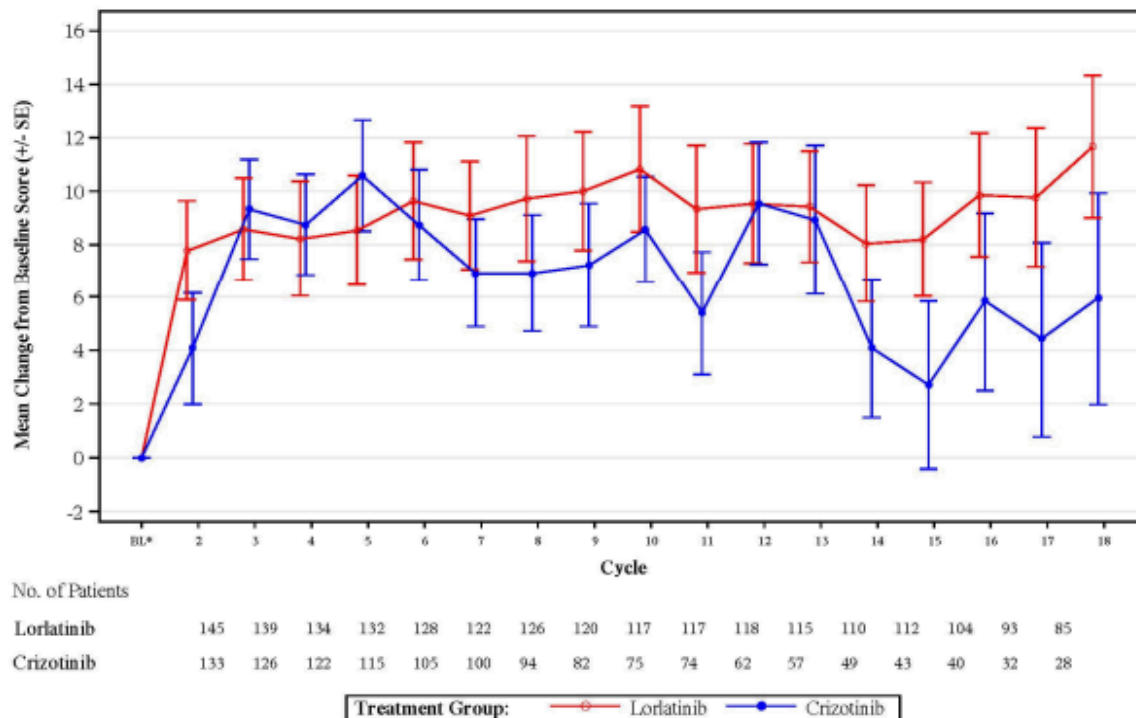


Figura 6 – Variação dos resultados da escala EORTC QLQ-C30 Functional and Symptoms Scales.

A avaliação sintomática pela escala EORTC QLQ-LC13 do TTD (tempo até deterioração) da dor torácica, dispneia e tosse (individualmente e como um *endpoint* conjunto), não mostrou diferenças entre os dois tratamentos nem na *baseline* nem na evolução, com melhoria em ambos. A proporção de participantes com melhoria (variação de  $\geq 10$  pontos desde a *baseline*) foi superior no braço lorlatinib para os sintomas tosse, disfagia, neuropatia periférica e alopecia, e foi superior no braço crizotinib para os sintomas dispneia, hemoptise, estomatite aftosa, dor torácica, dor nos braços/ombros e outros locais.

A avaliação da QVRS efetuada através do EQ-5D-5L mostrou scores semelhantes entre os braços de tratamento, e não sofreu alterações relevantes.

Dos 78 participantes com metástases ao nível do SNC na *baseline* (mensuráveis ou não), a proporção com IC-OR confirmada foi significativamente superior no braço lorlatinib (66%; IC 95%: 49 a 80%) comparativamente ao braço crizotinib (20%; IC 95%: 9 a 36%), sendo que 61% e 15%, respetivamente, apresentaram resposta completa.

Quanto à duração da resposta de pelo menos 12 meses, a proporção foi de 72% nos participantes no braço lorlatinib vs. 0% no braço crizotinib.

Lorviqua (Lorlatinib)

Dos 30 participantes com metástases mensuráveis ao nível do SNC, 82% (IC 95%: 57 a 96%) no braço lorlatinib e 23% (IC 95%: 5 a 54%) no braço crizotinib apresentaram resposta intra- craniana, dos quais 71% e 8%, respetivamente, resposta completa.

Na população ITT, o tempo até progressão ao nível do SNC foi significativamente maior com lorlatinib vs. crizotinib. Aos 12 meses, 96% (IC 95%: 91 a 98%) dos participantes do braço lorlatinib estavam vivos sem progressão ao nível do SNC, comparativamente a 60% (IC 95%: 49 a 69%) do braço crizotinib, com um HR de 0,07 (IC 95%: 0,03 a 0,17).

### **Resultados de segurança**

Ocorreram em 100% dos participantes do braço lorlatinib e em 98,6% do braço crizotinib. Desses, 96,6% no braço lorlatinib e 93,7% foram considerados como estando relacionados com o tratamento. (Tabela 9).

Tabela 9 – Tabela resumo dos eventos adversos

	Lorlatinib n (%)	Crizotinib n (%)
Patients evaluable for adverse events	149	142
Number of adverse events	2023	1729
Patients with adverse events	149 (100.0)	140 (98.6)
Patients with serious adverse events	51 (34.2)	39 (27.5)
Patients with maximum Grade 3 or 4 adverse events	108 (72.5)	79 (55.6)
Patients with maximum Grade 5 adverse events	7 (4.7)	7 (4.9)
Patients discontinued from study due to adverse events <sup>a</sup>	7 (4.7)	8 (5.6)
Patients discontinued study treatment due to adverse events <sup>b</sup>	10 (6.7)	13 (9.2)
Patients with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	79 (53.0)	71 (50.0)

No braço de lorlatinib os eventos adversos grau 3 ou 4 ocorreram em 72,5% dos participantes, sendo os mais comuns: hipertrigliceridemia (20%), aumento de peso (17%), hipercolesterolemia (16%) e hipertensão (10%). No braço crizotinib, ocorreram em 55,7% dos participantes, sendo os mais comuns, alterações laboratoriais.

Os EA por qualquer causa que levaram à descontinuação do tratamento no braço lorlatinib ocorreram em 6,7% dos doentes no braço lorlatinib comparativamente com 9,2% no braço crizotinib.

Lorviqua (Lorlatinib)

Durante o estudo ocorreram 23 (15,4%) mortes no braço com lorlatinib, 2 (1,3%) das quais foram consideradas pelo investigador como relacionadas com o tratamento, incluindo uma morte por falência cardíaca aguda ocorrida aproximadamente 2 meses após descontinuação do tratamento com lorlatinib e uma por falência respiratória no contexto de pneumonia por infeção. No braço de crizotinib ocorreram 28 (19,7%), nenhuma relacionada com o tratamento.

### ***RSL e NMA realizada pela empresa***

Foi efetuada uma revisão sistemática da literatura (*systematic literature review*, SLR). Com base nos resultados desta SLR, procedeu-se à realização de uma comparação indireta através de uma meta-análise em rede (*network meta-analysis*, NMA).

### ***Metodologia e Critérios de Inclusão da Revisão Sistemática da Literatura***

As pesquisas que sustentaram a SLR descrita de seguida foram efetuadas em outubro de 2019. Estas pesquisas inquiriram as bases de dados *MEDLINE* e *Embase* (utilizando *Embase.com*); *MEDLINE In-Process* (utilizando *Pubmed.com*); *The Cochrane Library*, incluindo: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*; *Cochrane Central Register of Controlled Trials*.

Adicionalmente, foram também pesquisadas conferências e listas de bibliografias de revisões sistemáticas chave e artigos de meta-análise.

O processo de identificação e seleção dos estudos foi realizado por dois revisores de forma independente, assim como a avaliação do risco de viés e extração dos dados, recorrendo ao consenso mediado por um terceiro revisor para resolução de eventuais discrepâncias.

Como se vê na tabela 10 os critérios dos estudos a considerar são os adequados para a presente avaliação.

Tabela 10 – Critérios de inclusão da RSL

Criteria	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adult patients</li> <li>• Advanced/metastatic ALK+ NSCLC</li> <li>• Treatment naïve (first-line setting)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paediatric patients</li> <li>• Disease other than advanced/metastatic ALK+ NSCLC</li> <li>• Treatment resistant/failed/second-line or later setting NSCLC</li> </ul>
Study design	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs irrespective of blinding status</li> <li>• Non-RCTs</li> <li>• Single-arm studies</li> <li>• Cohort studies (both prospective and retrospective)</li> <li>• Long-term follow-up studies</li> <li>• Systematic reviews and meta-analyses of RCTs<sup>3</sup>/non-RCTs<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preclinical studies</li> <li>• Comments, letters, editorials</li> <li>• Case reports, case series</li> <li>• Non-systematic review</li> </ul>
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The following therapies either alone or in combination with any other treatment: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Lorlatinib/PF-06463922</li> <li>– Crizotinib/PF-02341066</li> <li>– Ceritinib/LDK 378</li> <li>– Alectinib</li> <li>– Brigatinib/AP26113</li> <li>– Ensartinib/X-396</li> <li>– Belizatinib/TSR-011</li> <li>– ASP3026</li> <li>– X-376</li> <li>– CEP-28122</li> <li>– CEP-37440</li> <li>– Entrectinib/RXDX-101</li> <li>– Retaspimycin/IPI-504</li> <li>– Pemetrexed</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• All non-pharmacological interventions</li> <li>• Interventions not included in the list</li> <li>• Radiotherapy</li> <li>• Surgery</li> <li>• Neoadjuvant</li> </ul>
Comparators	No restrictions	No exclusion on comparators
Outcomes (per previous SLR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Response – tumour and intracranial</li> <li>• Survival – tumour and intracranial</li> <li>• Blood-brain barrier penetration</li> <li>• Intracranial time to progression</li> <li>• Duration of response</li> <li>• Time to tumour response</li> <li>• Quality of life</li> <li>• Tolerability</li> <li>• Safety</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studies assessing only pharmacodynamics and pharmacokinetics</li> <li>• Studies assessing outcomes not relevant to the review</li> </ul>
Language	Not limited by language of publication <sup>b</sup>	None
Time limit	No limit	None

### Resultados da RSL

Foram identificados um total de 8.238 potenciais títulos/*abstracts* relevantes para a SLR. No fim da avaliação (Figura 7) a evidência incluída representa 8 ensaios clínicos aleatorizados (RCTs) (50 artigos) e 54 estudos não-RCTs (75 artigos).

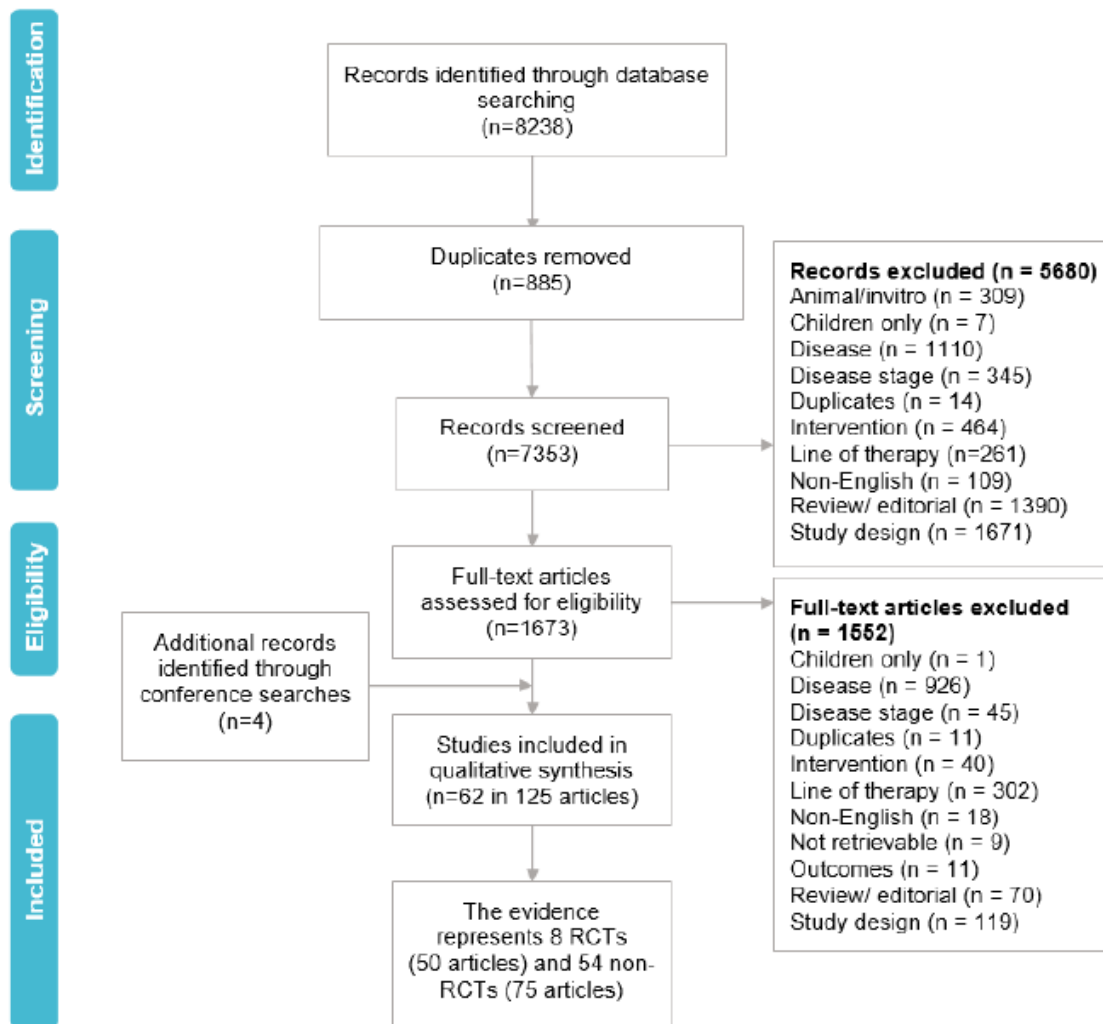


Figura 7 – Fluxograma Prisma da RSL.

### Meta Análise em Rede

Além dos 8 RCTs identificados nesta SLR, a rede de evidência da NMA incluiu ainda os ensaios CROWN, e eXalt3 (ensartinib vs crizotinib), identificado *a posteriori*, uma vez que os resultados apenas foram publicados depois das pesquisas efetuadas na SLR. Os 54 estudos não-RCTs identificados na SLR não foram considerados para a comparação indireta devido ao seu desenho. Esta pesquisa da SLR foi atualizada em abril de 2021, não tendo identificado nenhum ensaio adicional aos 10 incluídos na NMA.

As tabelas 11 e 12 mostram os estudos incluídos e as características das populações.

Tabela 11 – Características dos estudos incluídos na NMA

Study name	Trial name	Treatment 1	Treatment 2	Treatment line	Asian only population	OS available	PFS available
Shaw 2020 <sup>16</sup>	CROWN	Lorlatinib	Crizotinib	First-line	No	Yes	Yes
Camidge 2019 <sup>17</sup>	ALEX	Alectinib	Crizotinib	First-line	No	Yes	Yes
Zhou 2019 <sup>18</sup>	ALESIA	Alectinib	Crizotinib	First-line	Yes	Yes	Yes
Hida 2017 <sup>19</sup>	J-ALEX	Alectinib	Crizotinib	Mixed	Yes	No	Yes
Camidge 2018 <sup>20</sup>	ALTA-1L	Brigatinib	Crizotinib	Mixed	No	Yes	Yes
Soria 2017 <sup>21</sup>	ASCEND-4	Ceritinib	Chemotherapy	First-line	No	Yes	Yes
Cho 2019 <sup>22</sup>	ASCEND-8	Ceritinib (three doses)		Mixed	No	No	Yes
Solomon 2018 <sup>23</sup>	Profile 1014	Chemotherapy	Crizotinib	First-line	No	Yes	Yes
Wu 2018 <sup>24</sup>	Profile 1029	Chemotherapy	Crizotinib	First-line	Yes	Yes	Yes
Horn 2020 <sup>25</sup>	eXalt3	Ensartinib	Crizotinib	Mixed	No	Yes	Yes

Tabela 12 – Características das populações dos estudos incluídos na NMA

Trial name	Treatment/comparator	N	Age	Gender	Brain metastasis	Race	Smoking	ECOG-PS	Prior treatment
			Median (range)	% male	% with brain metastasis	% Asian	% never/current or former	% 0 or 1	% prior chemotherapy
CROWN	Lorlatinib	149	61 (30, 90)	44	26	44	54/46	98	0
	Crizotinib	147	56 (26, 84)	38	27	44	64/35	94	0
ALEX	Alectinib	152	58 (25, 88)	45	42	45	61/40	93	0 (NR)
	Crizotinib	151	54 (18, 91)	42	38	46	65/35	93	0 (NR)
ASCEND-8	Ceritinib 450 mg	73*	55 (26, 87)	44	33	40	64/36	NR	4
	Ceritinib 600 mg	51*	52 (21, 81)	61	29	37	59/39	NR	12
	Ceritinib 750 mg	74*	51 (22, 87)	53	28	35	66/34	NR	8
ALESIA	Alectinib	125	51 (43, 59)	51	35	100	67/33	97	6
	Crizotinib	62	49 (41, 59)	55	37	100	73/28	98	15
ALTA-1L	Brigatinib	137	58 (27, 86)	50	29	43	61/39	96	26
	Crizotinib	138	60 (29, 86)	59	30	36	54/46	96	27
PROFILE 1014	Crizotinib	172	52 (22, 76)	40	26	45	62/39	94	0
	Chemotherapy	171	54 (19, 78)	37	27	47	65/35	95	0
PROFILE 1029	Crizotinib	104	48 (24, 67)	48	20	100	75/25	96	0
	Chemotherapy	103	50 (23, 69)	42	31	100	70/30	96	0
J-ALEX	Alectinib	103	61 (27, 85)	40	14	100	54/46	98	36
	Crizotinib	104	60 (25, 84)	39	28	100	59/41	98	36
ASCEND-4	Ceritinib	189	55 (22, 81)	46	31	40	57/43	94	5
	Chemotherapy	187	54 (22, 80)	39	33	44	65/35	93	5
eXalt3	Ensartinib	143	54 (25, 86)	50	33	54	59/41	95	24
	Crizotinib	147	53 (26, 90)	52	39	57	64	95	29

Apenas foi considerada evidência comparativa (proveniente de RCTs) que se conectasse numa rede (Figura 8).



Lorviqua (Lorlatinib)

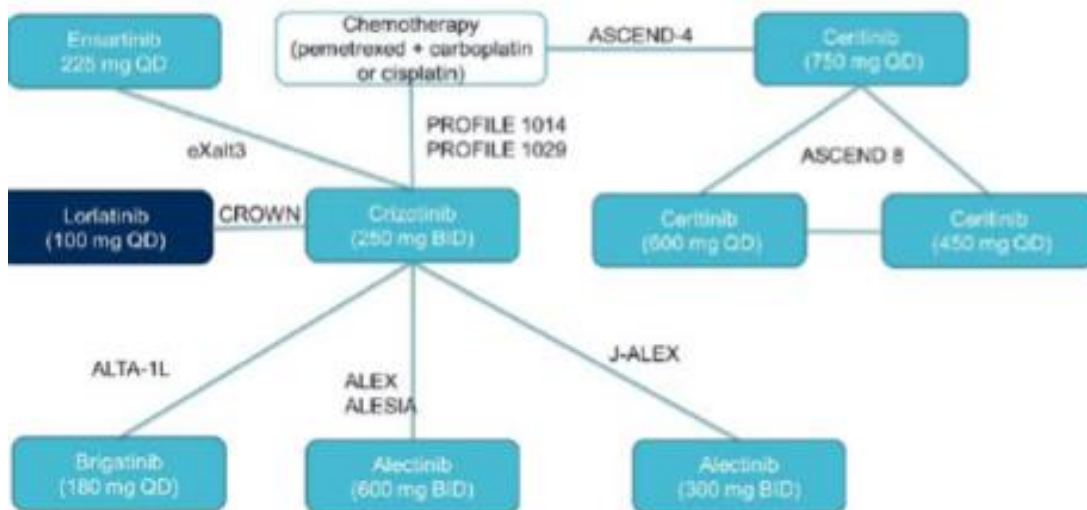


Figura 8 – Rede criada com os estudos incluídos na NMA

Os critérios de elegibilidade, foram comparáveis entre os diferentes estudos (tabela 13).

Tabela 13 – Critérios de elegibilidade dos estudos incluídos

Study name	Trial name	Disease stage	Line of treatment	ECOG-PS	CNS metastases	Tumour requirement	Age
Shaw 2020	CROWN	IIIB/IV ALK+ NSCLC	ALK-inhibitor naive	0-2	Asymptomatic treated or untreated CNS metastases permitted	≥ 1 extracranial measurable target lesion (RECIST V1.1) with no prior radiation required	≥ 18 years (or ≥20 years as required by local regulation)
Camidge 2019	ALEX	IIIB/IV ALK+ NSCLC	ALK-inhibitor naive	0-2	CNS metastases allowed if asymptomatic	Measurable disease by RECIST V1.1	≥ 18 years
Zhou 2019	ALESIA	IIIB/IV ALK+ NSCLC	ALK-inhibitor naive	0-2	CNS metastases allowed if asymptomatic	Measurable disease by RECIST V1.1	≥ 18 years
Hida 2017	J-ALEX	IIIB/IV ALK+ NSCLC	ALK-inhibitor naive +/- prior chemo	0-2	Permitted	≥1 measurable target lesion (RECIST V1.1)	≥ 20 years
Camidge 2018	ALTA-1L	IIIB/IV ALK+ NSCLC	ALK-inhibitor naive +/- prior chemo	0-2	Permitted if asymptomatic and neurologically stable with no increasing dose of steroids or anticonvulsants within 7 days prior to randomization	≥1 measurable target lesion (RECIST V1.1)	≥ 18 years
Soria 2017	ASCEND-4	Advanced or metastatic non-squamous ALK-rearranged NSCLC	ALK-inhibitor naive	0-2	Permitted if clinically and neurologically stable with no increasing steroids within 2 weeks prior to screening	Measurable disease as per RECIST V1.1 criteria	≥ 18 years
Cho 2019	ASCEND-8	IIIB/IV NSCLC harbouring an ALK rearrangement	ALK-inhibitor naive +/- prior treatment (including crizotinib)	0-2	Could have asymptomatic or neurologically stable CNS metastases	At least one measurable lesion, as per RECIST V1.1	≥ 18 years
Solomon 2018	PROFILE 1014	Locally advanced, recurrent or metastatic non-squamous ALK+ NSCLC	ALK-inhibitor naive	0-2	CNS metastases permitted if treated and neurologically stable with no ongoing requirement for corticosteroids for at least 2 weeks prior to study entry	Must have had measurable disease per RECIST V1.1	≥ 18 years (or ≥ 20 or ≤ 65 years as required by local regulation)
Wu 2018	PROFILE 1029	Locally advanced, recurrent or metastatic non-squamous NSCLC positive for an ALK rearrangement	ALK-inhibitor naive	0-2	Brain metastases were eligible if appropriately treated and neurologically stable for at least 2 weeks before enrolment	Measurable disease according to RECIST V1.1	18-70 years
Hom 2020	eXalt3	Stage IIIB/IV NSCLC	ALK-inhibitor naive +/- prior chemo	0-2	Permitted	NR	NR

## Lorviqua (Lorlatinib)

Relativamente às características dos participantes na *baseline* entre os diferentes ensaios, embora tenha existido alguma variação, não foi detetada nenhuma discrepância *major* ou atípica, além da raça.

Existiu alguma variação em relação ao tratamento prévio recebido, cujos detalhes são apresentados em seguida para os ensaios que não incluíram exclusivamente doentes *de novo*.

Tabela 14 – Tratamentos prévios

Study name	Trial name	Line of treatment	Treatment	N in study	N (%) strictly first-line	Inclusion
Hida 2017	J-ALEX	ALK-inhibitor naïve +/- prior chemo	Alectinib	103	66 (64%)	Patients who were chemotherapy-naïve or who had received one previous chemotherapy regimen
			Crizotinib	104	67 (64%)	
Camidge 2018	ALTA-1L	ALK-inhibitor naïve +/- prior chemo	Brigatinib	137	101 (74%)	Patients who had not previously received ALK-targeted therapy (although they could have received chemotherapy)
			Crizotinib	138	101 (73%)	
Cho 2019	ASCEND-8	ALK-inhibitor naïve +/- prior treatment (including crizotinib)	Ceritinib 450 mg	108	73 (68%)	Eligible patients who were either treatment-naïve (except for neoadjuvant/adjuvant systemic therapy, excluding regimens containing an ALK inhibitor) or were previously treated with at least one systemic anticancer therapy (including crizotinib)
			Ceritinib 600 mg	87	51 (59%)	
			Ceritinib 750 mg	111	74 (67%)	
Hom 2020	eXalt3	ALK-inhibitor naïve +/- prior chemo (no chemo subgroup)	Ensartinib	143	109 (76%)	Patients who had not received prior ALK inhibitors and no more than one chemotherapy regimen
			Crizotinib	147	105 (71%)	

Todas as dosagens foram comparáveis entre os estudos que investigaram os mesmos tratamentos, à exceção do braço alectinib no ensaio J-ALEX, que incluiu a dosagem de 300mg 2x/dia. Os restantes estudos incluíram a dosagem de 600mg 2x/dia. A dosagem mais baixa de alectinib apenas foi relevante para os mercados asiáticos, tendo em conta que o ensaio J-ALEX contemplou apenas participantes desta etnia (Este ensaio foi incluído na NMA, mas esta dosagem foi representada de forma separada para que as comparações com cada dosagem pudessem ser feitas separadamente. Adicionalmente, quatro ensaios permitiram o tratamento *crossover*, fator que foi cautelosamente considerado aquando da avaliação da disponibilidade dos *endpoints*, de forma a detetar qualquer eventual influência nestas análises bem como quaisquer enviesamentos que pudessem surgir ao utilizar dados de *crossover* ajustados e não-ajustados.

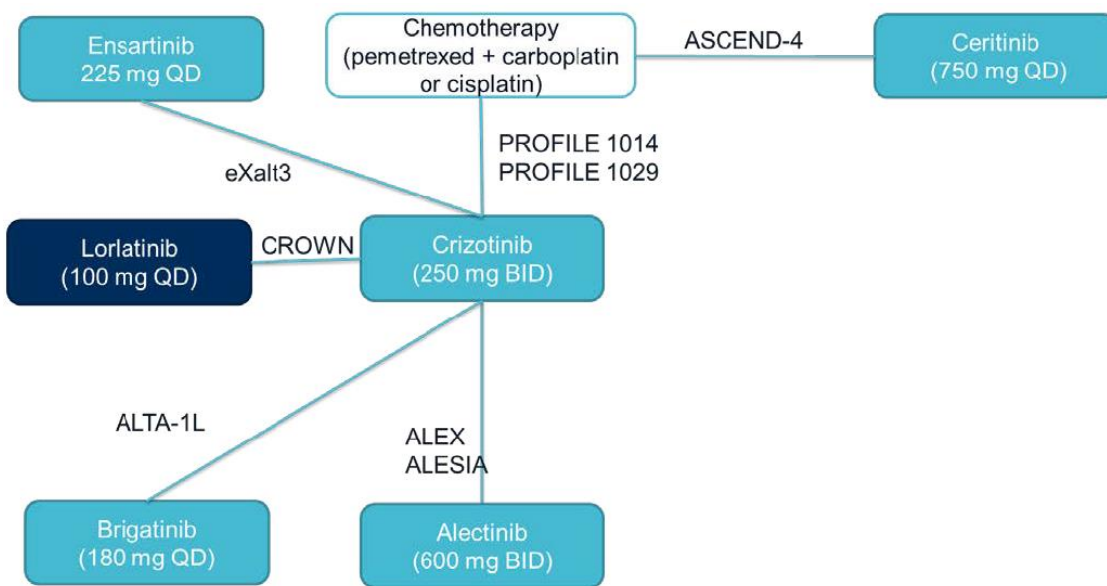
Relativamente aos *endpoints* do tipo tempo até evento de interesse (SG e SLP), foram utilizados, quando disponíveis, os HR reportados e uma estimativa de variância (como o erro padrão ou IC 95%). Em alternativa, quando disponíveis, as curvas KM poderiam ser digitalizadas de acordo com o método descrito por Guyot et al. (2012) para gerar dados “*pseudo-patient-level*” e a partir dos mesmos estimar o HR.

As comparações nesta NMA foram efetuadas com recurso a uma estrutura *Bayesiana*, de forma a capturar a incerteza nos parâmetros do modelo, preservando a correlação entre os efeitos do tratamento. A eficácia relativa foi estimada através de modelos de efeitos de tratamento (que por sua vez foram estimados através de métodos *Markov Chain Monte Carlo*, MCMC), com intervalos de credibilidade (*Credible interval*, CrI) de 95%.

Numa primeira instância, foram utilizados modelos de efeitos fixos (*fixed effects*, FE) e de efeitos aleatórios (*random effects*, RE) que foram ajustados aos dados, tendo a qualidade do ajustamento aos dados sido avaliada com recurso a métodos de comparação de modelos. A escolha do modelo preferencial para cada *outcome* foi feita com base na plausibilidade clínica dos efeitos relativos estimados do tratamento e nas estatísticas da qualidade do ajustamento, nomeadamente no valor do critério de informação de desviância (*Deviance information criterion*, DIC).

### Resultados da NMA

A figura 9 mostra os resultados da rede formada para a SG.



Key: BID, twice daily; OS, overall survival; QD, once a day.

Figura 9 – Rede formada para a sobrevida global

A tabela 15 mostra os resultados da comparação da SG entre os tratamentos.

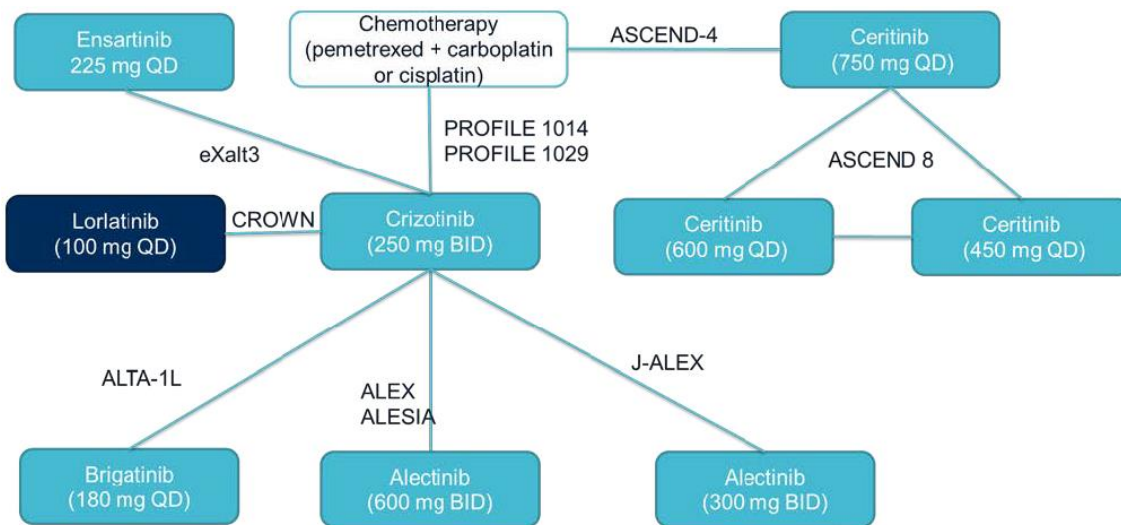
Tabela 15 – Resultados comparativos da SG na NMA

Treatment	OS ITT: RE U (0, 3) HR (95% CrI)	OS ITT: RE U (0, 5) HR (95% CrI)	OS ITT: FE HR (95% CrI)	OS XO: FE HR (95% CrI)	OS first-line subgroup: FE HR (95% CrI)	OS remove 100% Asian FE HR (95% CrI)	OS brain metastases subgroup FE HR (95% CrI)
Alectinib (600 mg)	1.37 (0.09 to 26.99)	1.37 (0.05 to 60.30)	1.21 (0.63 to 2.35)	<b>1.21 (0.63 to 2.33)</b>	1.21 (0.63 to 2.34)	1.04 (0.53 to 2.06)	1.26 (0.42 to 3.72)
Brigatinib	0.78 (0.03 to 20.88)	0.79 (0.01 to 48.92)	0.79 (0.38 to 1.63)	<b>0.83 (0.32 to 2.10)</b>	NR	0.83 (0.33 to 2.11)	NR
Ceritinib (750 mg)	0.79 (0.02 to 32.12)	0.81 (0.01 to 83.25)	0.79 (0.38 to 1.64)	<b>0.34 (0.09 to 1.23)</b>	0.34 (0.09 to 1.25)	0.34 (0.10 to 1.24)	NR
Crizotinib	0.71 (0.07 to 7.11)	0.72 (0.04 to 13.93)	0.72 (0.41 to 1.26)	<b>0.72 (0.42 to 1.25)</b>	0.72 (0.41 to 1.25)	0.72 (0.41 to 1.25)	0.75 (0.30 to 1.90)
Ensartinib	0.81 (0.03 to 21.06)	0.82 (0.01 to 52.10)	0.82 (0.38 to 1.76)	<b>0.82 (0.38 to 1.76)</b>	NR	0.82 (0.38 to 1.76)	NR
Chemotherapy	0.58 (0.04 to 10.01)	0.59 (0.02 to 20.71)	0.58 (0.31 to 1.07)	<b>0.25 (0.07 to 0.85)</b>	0.25 (0.07 to 0.85)	0.25 (0.07 to 0.85)	0.97 (0.32 to 2.90)

Key: CrI, credible interval; FE, fixed effects; HR, hazard ratio; ITT, intention-to-treat; NR, not reported; OS, overall survival; RE, random effects; XO, crossover; grey cells indicate analysis scenario (results not to be used); bold results indicate the base case analyses.

Sobrevivência Global: Lorlatinib foi equivalente a alectinib (600mg) na população com intenção de tratar (ITT), HR 1,21 (0,63 a 2,35) e ajustada para o crossover HR 1,21 (0,63 a 2,33) e a brigatinib na população ITT, HR 0,79 (0,38 a 1,63) e ajustados para o crossover HR 0,83 (0,32 a 2,10).

A figura 10 mostra a rede formada para SLP.



Key: BID, twice daily; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; QD, once a day.

Figura 10 – Rede formada para a SLP

A tabela 16 mostra os resultados comparativos da SLP na NMA.

Tabela 16 – Resultados comparativos da SLP na NMA

Treatment	PFS ITT: RE U (0, 3) HR (95% CrI)	PFS ITT: RE U (0, 5) HR (95% CrI)	PFS ITT: FE HR (95% CrI)	PFS INV: FE HR (95% CrI)	PFS treatment naïve : FE HR (95% CrI)	PFS remove 100% Asian FE HR (95% CrI)	PFS brain metastasis subgroup FE HR (95% CrI)	IC-TTP FE HR (95% CrI)
Alectinib (600 mg)	0.62 (0.12 to 3.49)	0.62 (0.08 to 5.16)	<b>0.61 (0.38 to 0.99)</b>	0.57 (0.36 to 0.90)	0.61 (0.38 to 0.98)	0.56 (0.34 to 0.93)	0.76 (0.33 to 1.78)	0.45 (0.16 to 1.27)
Alectinib (300 mg)	0.83 (0.12 to 5.99)	0.83 (0.07 to 9.31)	<b>0.82 (0.36 to 1.85)</b>	0.62 (0.34 to 1.13)	0.90 (0.44 to 1.85)	NR	2.55 (0.29 to 22.81)	NR
Brigatinib	0.58 (0.08 to 4.03)	0.57 (0.05 to 6.30)	<b>0.57 (0.34 to 0.95)</b>	0.48 (0.29 to 0.81)	0.51 (0.28 to 0.94)	0.57 (0.34 to 0.95)	0.82 (0.31 to 2.12)	0.23 (0.07 to 0.75)
Ceritinib (750 mg)	0.22 (0.03 to 1.89)	0.22 (0.02 to 3.03)	<b>0.22 (0.13 to 0.37)</b>	NR	0.22 (0.13 to 0.37)	0.23 (0.13 to 0.40)	0.12 (0.04 to 0.33)	NR
Ceritinib (450 mg)	0.30 (0.02 to 4.07)	0.31 (0.01 to 7.09)	<b>0.31 (0.15 to 0.66)</b>	NR	0.31 (0.15 to 0.66)	0.32 (0.15 to 0.70)	NR	NR
Ceritinib (600 mg)	0.25 (0.02 to 3.28)	0.25 (0.01 to 5.77)	<b>0.25 (0.12 to 0.54)</b>	NR	0.25 (0.12 to 0.54)	0.26 (0.12 to 0.58)	NR	NR
Crizotinib	0.28 (0.07 to 1.10)	0.28 (0.05 to 1.50)	<b>0.28 (0.19 to 0.41)</b>	0.21 (0.14 to 0.31)	0.28 (0.19 to 0.41)	0.28 (0.19 to 0.41)	0.20 (0.10 to 0.43)	0.07 (0.03 to 0.18)
Ensartinib	0.55 (0.08 to 3.91)	0.55 (0.05 to 6.04)	<b>0.55 (0.32 to 0.93)</b>	NR	NR	0.55 (0.32 to 0.93)	NR	NR
Chemotherapy	0.12 (0.02 to 0.64)	0.12 (0.01 to 0.93)	<b>0.12 (0.08 to 0.19)</b>	NR	0.12 (0.08 to 0.19)	0.13 (0.08 to 0.20)	0.08 (0.03 to 0.21)	0.04 (0.01 to 0.11)

**Key:** CrI, credible interval; FE, fixed effects; HR, hazard ratio; IC-TTP, time to intracranial progression; INV, investigator; ITT, intention-to-treat; NR, not reported; PFS, progression-free survival; RE, random effects; grey cells indicate analysis scenario (results not to be used); bold results indicate the base case analyses.

Foram conduzidas análises em três cenários na população ITT (RE1, RE2 e FE). Com base no critério DIC, o modelo FE é o modelo com melhor ajustamento aos dados, tendo sido considerado no cenário base para estimar a SLP e para as análises de sensibilidade. Adicionalmente, a excessiva amplitude dos CrIs obtidos com os modelos RE, devido à pequena dimensão da rede, não permite caracterizar a verdadeira heterogeneidade.

Sobrevivência Livre de Progressão: Lorlatinib foi superior na população ITT a alectinib (600mg) HR 0,61 (0,38 a 0,99) alectinib (300mg) HR 0,82 (0,36 a 1,85) e brigatinib HR 0,57 (0,34 a 0,95).

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### ***Sobrevida Global***

No estudo CROWN a mediana da SG não foi atingida em nenhum dos braços de tratamento, tendo sido estimada uma redução não significativa de cerca de 28% do risco de morte com o tratamento com lorlatinib vs. crizotinib (HR= 0,72; IC 95%: 0,414 a 1,249).

Na NMA o Lorlatinib foi equivalente a alectinib (600mg) na população com intenção de tratar (ITT), HR 1,21 (0,63 a 2,35) e ajustada para o *crossover* HR 1,21 (0,63 a 2,33) e a brigatinib na população ITT, HR 0,79 (0,38 a 1,63) e ajustados para o *crossover* HR 0,83 (0,32 a 2,10). Saliente-se que os resultados dos estudos incluídos são imaturos.

Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do lorlatinib no *outcome* Sobrevida Global.

### ***Qualidade de Vida***

No estudo CROWN não existe evidência de valor terapêutico acrescentado, clinicamente significativo, do lorlatinib em comparação com o crizotinib.

Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do lorlatinib no *outcome* qualidade de vida.

### ***Sobrevida Livre de Progressão***

No estudo CROWN o tratamento com lorlatinib reduziu em 72% o risco de progressão ou morte comparativamente a crizotinib (HR= 0,28; IC 95%: 0,191 a 0,413;  $p < 0,001$ ). A mediana da SLP não foi estimável no braço de lorlatinib e no braço de crizotinib a SLP mediana foi de 9,3 meses (IC 95%: 7,6 a 11,1 meses).

Na NMA na Sobrevivência Livre de Progressão o Lorlatinib foi superior na população ITT a alectinib (600mg) HR 0,61 (0,38 a 0,99) alectinib (300mg) HR 0,82 (0,36 a 1,85) e brigatinib HR 0,57 (0,34 a 0,95).

Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do lorlatinib no outcome sobrevida livre de progressão.

### ***Taxa de Resposta***

No estudo CROWN a percentagem de participantes com resposta objetiva confirmada, avaliada pelo BICR, foi significativamente superior no braço lorlatinib comparativamente ao braço crizotinib (80.5% [IC 95%: 73.3 – 86.6] vs. 61.9% [IC 95%: 53.5 – 69.8], respetivamente, com um *odds ratio* de 2.50 [1.48-4.59]).

Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do lorlatinib relativamente ao crizotinib na taxa de resposta.

### ***Mortalidade por eventos adversos***

No estudo CROWN ocorreram 23 (15,4%) mortes no braço com lorlatinib, 2 (1,3%) das quais foram consideradas pelo investigador como relacionadas com o tratamento, incluindo uma morte por falência cardíaca aguda ocorrida aproximadamente 2 meses após descontinuação do tratamento com lorlatinib e uma por falência respiratória no contexto de pneumonia por infeção. No braço de crizotinib ocorreram 28 (19,7%), nenhuma relacionada com o tratamento.

Assim, não existe evidência de dano significativo com lorlatinib no outcome mortalidade por eventos adversos.

### ***Taxa de abandono da terapêutica por eventos adversos***

No estudo CROWN os EA por qualquer causa que levaram à descontinuação do tratamento no braço lorlatinib ocorreram em 6,7% dos doentes no braço lorlatinib comparativamente com 9,2% no braço crizotinib.

Assim, não existe evidência de dano significativo com lorlatinib no outcome interrupção do tratamento por eventos adversos.

### ***Eventos adversos grau 3 ou 4***

No estudo CROWN no braço de lorlatinib os eventos adversos grau 3 ou 4 ocorreram em 72,5% dos participantes, sendo os mais comuns: hipertrigliceridemia (20%), aumento de peso (17%), hipercolesterolemia (16%) e hipertensão (10%). No braço crizotinib, ocorreram em 55,7% dos participantes, sendo os mais comuns, alterações laboratoriais.

As tipologias dos eventos adversos foram manuseáveis pelos investigadores.

Assim, não existe evidência de dano significativo com lorlatinib no outcome eventos adversos graves.

### ***Eventos adversos***

No estudo CROWN ocorreram em 100% dos participantes do braço lorlatinib e em 98,6% do braço crizotinib. Desses, 96,6% no braço lorlatinib e 93,7% foram considerados como estando relacionados com o tratamento.

Assim, não existe evidência de dano significativo do lorlatinib no outcome eventos adversos.

## **7. Qualidade da evidência submetida**

A avaliação da qualidade do estudo CROWN e da NMA é moderada para a maioria dos outcomes, dado o facto dos estudos serem abertos. A exceção é a análise da mortalidade cujos dados são imaturos.

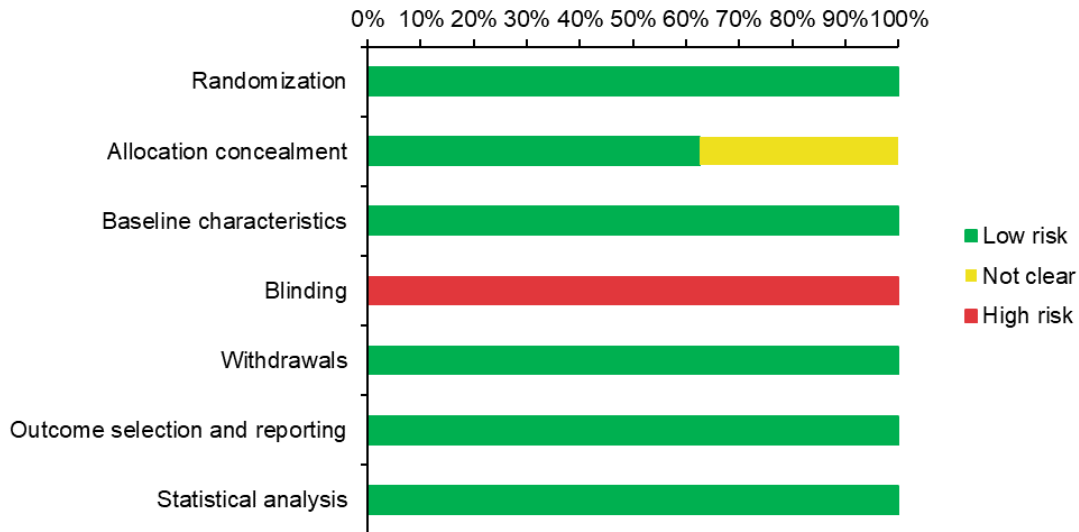
A confiança nos resultados diminui desta forma um nível, sendo os resultados classificados como indicativos.



Tabela 17 – Avaliação da qualidade do estudo CROWN

<i>Outcomes</i>	Risco de viés					Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade	Classificação <i>outcomes</i>	Nº estudos
	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo <i>outcomes</i>	Outros						
Sobrevivência global	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	NA	Baixa	Crítico	1
Sobrevivência livre de progressão	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	NA	Moderada	Importante	1
Taxa de resposta	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	NA	NA	Moderada	Importante	1
Qualidade de vida	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	NA	NA	Moderada	Crítico	1
Mortalidade relacionada com medicamento	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	NA	NA	Moderada	Crítico	1
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	NA	NA	Moderada	Crítico	1
Taxa de eventos adversos grau 3-4	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	NA	NA	Moderada	Crítico	1
Taxa de eventos adversos	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	NA	NA	Moderada	Importante	1

### Avaliação da qualidade da NMA



## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de lorlatinib para o “tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) não previamente tratados com um inibidor da ALK”.

Salienta-se que na matriz de avaliação definida inicialmente o lorlatinib foi comparado com o crizotinib, o alectinib e o brigatinib.

Notou-se que foi submetido o estudo CROWN que é um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado e aberto, que avaliou a eficácia e segurança de lorlatinib em monoterapia comparativamente a crizotinib em monoterapia no tratamento de doentes adultos com CPNPC ALK+ não tratados previamente.

Observou-se que no estudo CROWN no outcome primário o tratamento com lorlatinib reduziu em 72% o risco de progressão ou morte comparativamente a crizotinib (HR= 0,28; IC 95%: 0,191 a 0,413;  $p < 0,001$ ). A mediana da SLP não foi estimável no braço de lorlatinib e no braço de crizotinib a SLP mediana foi de 9,3 meses (IC 95%: 7,6 a 11,1 meses).

Notou-se ainda que no CROWN existiu ainda valor terapêutico acrescentado do lorlatinib face ao crizotinib na taxa de resposta. Não existiu evidencia de valor acrescentado significativo ou não existem dados na sobrevida global e na qualidade de vida.

Notou-se também que no estudo CROWN não foi evidenciado um incremento significativo de problemas de segurança com o lorlatinib.

Observou-se que a empresa submeteu uma revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede para comparação indireta do lorlatinib com os restantes comparadores.

Salienta-se que na NMA na Sobrevivência Livre de Progressão o Lorlatinib foi superior na população ITT a alectinib (600mg) HR 0,61 (0,38 a 0,99) alectinib (300mg) HR 0,82 (0,36 a 1,85) e brigatinib HR 0,57 (0,34 a 0,95).

Salienta-se ainda que na NMA a análise da sobrevida global é condicionada por incluir dados imaturos dos estudos e que não foram avaliados os restantes outcomes.

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável do lorlatinib em comparação com o crizotinib, o alectinib e o brigatinib, no tratamento de doentes adultos com CPNPC avançado, positivo para ALK, não previamente tratados com um inibidor da ALK.

Esta conclusão é baseada no seguinte:

- Estudo CROWN que é um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado e aberto, que avaliou a eficácia e segurança de lorlatinib em monoterapia comparativamente a crizotinib em monoterapia no tratamento de doentes adultos com CPNPC ALK+ não tratados previamente;
- No estudo CROWN no outcome primário o tratamento com lorlatinib reduziu em 72% o risco de progressão ou morte comparativamente a crizotinib (HR= 0,28; IC 95%: 0,191 a 0,413;  $p < 0,001$ ). A mediana da SLP não foi estimável no braço de lorlatinib e no braço de crizotinib a SLP mediana foi de 9,3 meses (IC 95%: 7,6 a 11,1 meses);

- No CROWN existiu ainda valor terapêutico acrescentado do lorlatinib face ao crizotinib na taxa de resposta. Não existiu evidencia de valor acrescentado significativo ou não existem dados na sobrevida global e na qualidade de vida;
- Na NMA na Sobrevivência Livre de Progressão o Lorlatinib foi superior na população ITT a alectinib (600mg) HR 0,61 (0,38 a 0,99) alectinib (300mg) HR 0,82 (0,36 a 1,85) e brigatinib HR 0,57 (0,34 a 0,95). Na NMA a análise da sobrevida global é condicionada por incluir dados imaturos dos estudos e que não foram avaliados os restantes outcomes.
- No estudo CROWN não foi evidenciado um incremento significativo de problemas de segurança com o lorlatinib.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento Lorviqua (lorlatinib) no tratamento do cancro do pulmão de não-pequenas células avançado (CPNPC), positivo para cinase do linfoma anaplástico (ALK), sem tratamento prévio com um inibidor da ALK.

O estudo económico selecionou crizotinib, alectinib e brigatinib como comparadores, de acordo com as conclusões da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS.

A população incluída neste estudo corresponde à população do estudo CROWN – que foi posteriormente utilizada para o desenvolvimento e parametrização de parte do modelo.

Foi utilizado um horizonte temporal *lifetime*, definido como um máximo de 30 anos.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada que incorpora quatro estádios de saúde: sobrevivência livre de progressão (PFS), sobrevivência após progressão fora do sistema nervoso central (CNS-PFS), sobrevivência após progressão no sistema nervoso central, e morte.

Para a comparação com crizotinib, foram utilizados dados do ensaio clínico CROWN. Dado o diferencial entre o período de *follow-up* dos ensaios clínicos e o horizonte temporal pretendido, foi necessário estimar curvas paramétricas para extrapolar os dados de OS, PFS, PFS-CNS e tempo em tratamento.

Para os restantes comparadores foi realizada uma revisão de literatura em rede para estimar o efeito de tratamento dos comparadores em termos de OS e PFS. Contudo, não foi possível estimar o efeito de tratamento em termos de CNS-PFS e tempo em tratamento. Para estes casos foram utilizados os hazard ratios relativos a crizotinib estimados pela meta-análise em rede, aplicados à CNS-PFS do tratamento.

O modelo incluiu os eventos adversos emergentes do tratamento que tenham sido observados em pelo menos 5% dos doentes de qualquer um dos braços do estudo CROWN, independentemente da causa atribuída.

No ensaio clínico CROWN, foram recolhidos dados de qualidade de vida através do questionário EQ-5D-5L. Os dados recolhidos para o braço de Lorviqua foram convertidos em utilidades valorizadas pelas tarifas portuguesas.

Os recursos em saúde considerados incluíram consultas, episódios de urgência, internamentos, meios complementares de diagnóstico e terapêutica e medicação. A quantificação de recursos consumidos pelos doentes foi realizada com recurso a um painel de cinco peritos. Foram utilizados dados de morbilidade hospitalar de 2018 para estimar o consumo dos recursos gastos em internamento

Foi considerado que o estudo é válido para a tomada de decisão, e que, qual seja o comparador, o medicamento não é custo-efetivo no contexto português (de notar que a comparação com brigatinib é a mais adequada, sendo este o comparador mais custo-efetivo). Assim, o medicamento apenas poderá ser financiado mediante uma redução do seu preço.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

## 11. Conclusões

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de lorlatinib para o “tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) não previamente tratados com um inibidor da ALK”.

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável do lorlatinib em comparação com o crizotinib, o alectinib e o brigatinib, no tratamento de doentes adultos com CPNPC avançado, positivo para ALK, não previamente tratados com um inibidor da ALK.

Esta conclusão é baseada no seguinte:

- Estudo CROWN que é um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado e aberto, que avaliou a eficácia e segurança de lorlatinib em monoterapia

comparativamente a crizotinib em monoterapia no tratamento de doentes adultos com CPNPC ALK+ não tratados previamente;

- No estudo CROWN no outcome primário o tratamento com lorlatinib reduziu em 72% o risco de progressão ou morte comparativamente a crizotinib (HR= 0,28; IC 95%: 0,191 a 0,413; p<0,001). A mediana da SLP não foi estimável no braço de lorlatinib e no braço de crizotinib a SLP mediana foi de 9,3 meses (IC 95%: 7,6 a 11,1 meses);
- No CROWN existiu ainda valor terapêutico acrescentado do lorlatinib face ao crizotinib na taxa de resposta. Não existiu evidencia de valor acrescentado significativo ou não existem dados na sobrevida global e na qualidade de vida;
- Na NMA na Sobrevida Livre de Progressão o Lorlatinib foi superior na população ITT a alectinib (600mg) HR 0,61 (0,38 a 0,99) alectinib (300mg) HR 0,82 (0,36 a 1,85) e brigatinib HR 0,57 (0,34 a 0,95). Na NMA a análise da sobrevida global é condicionada por incluir dados imaturos dos estudos e que não foram avaliados os restantes outcomes.
- No estudo CROWN não foi evidenciado um incremento significativo de problemas de segurança com o lorlatinib.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, 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.

## 12. Referências bibliográficas

12.1 CSR do estudo CROWN

12.2 Relatórios completos da RSL e da NMA realizada pela empresa