

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## ROZLYTREK (ENTRECTINIB)

*Em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de células não pequenas (CPCNP) avançado com ROS1 positivo, não tratados anteriormente com inibidores ROS1.*

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

10/11/2023

---

Rozlytrek (entrectinib)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 27/09/2023

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

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

**Nome do medicamento:** Rozlytrek

**Apresentação(ões):**

- Cápsula, 100 mg – frasco de 30 unidades (n.º registo: 5798509)

- Cápsula, 200 mg – frasco de 90 unidades (n.º registo: 5798517)

**Titular de AIM:** Roche Registration GmbH

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** *Rozlytrek em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de células não pequenas (CPCNP) avançado com ROS1 positivo, não tratados anteriormente com inibidores ROS1.*

### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Rozlytrek (entrectinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento *de doentes adultos com cancro do pulmão de células não pequenas (CPCNP) avançado com ROS1 positivo, não tratados anteriormente com inibidores ROS1*

Face ao comparador crizotinib, existe uma limitação da qualidade dos dados disponíveis. Contudo, considerou-se benéfico o efeito do entrectinib na indicação em avaliação, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Concluiu-se que face a platina + pemetrexedo o entrectinib apresentou resultados sugestivos de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

## RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e a alternativa terapêutica considerada na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Rozlytrek (entrectinib) é inferior ao custo da terapêutica alternativa crizotinib e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

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

## 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 (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>) estima que em Portugal serão diagnosticados em 2018, casos de cancro do pulmão, representando a terceira neoplasia mais frequente no País (quarta nas mulheres). O cancro do pulmão é em Portugal a principal causa de morte por doença oncológica, estimando-se 4 671 mortes pela doença em 2018 (17% de todas as mortes por doença oncológica). A prevalência estimada da doença num período de 5 anos é de 5 304 casos. Globalmente, apenas 18% dos doentes estão vivos  $\geq 5$  anos após o diagnóstico da doença. A maioria dos doentes são diagnosticados em estadio avançado (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 feminino. Um estudo, realizado no Norte do País revelou que a maioria dos casos de cancro do pulmão em Portugal são diagnosticados em estadios avançados (25,2% dos doentes foram diagnosticados no estadio 3B e 48,6% no estadio IV) e que 22,9% dos doentes não tinham performance status para qualquer tratamento na altura do diagnóstico.

Devido ao elevado número de doentes com apresentação em estádios 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

epidermoide) (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 a 2% têm mutação ROS1 sensibilizadora aos ITK.

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

Entrectinib é um inibidor dos recetores de tropomiosina das tirosinacinasas TRKA, TRKB e TRKC (codificadas pelos genes do recetor da tirosina cinase neurotrófico [NTRK], respetivamente NTRK1 NTRK2 e NTRK3), do proto-oncogene da proteína tirosina cinase ROS (ROS1) e da cinase do linfoma anaplástico (ALK), com valores de IC50 de 0,1 a 2 nM. O principal metabolito ativo do entrectinib, M5, demonstrou potência e atividade similar in vitro dirigido ao TRK, ROS1 e ALK.

As proteínas de fusão que incluem domínios cinase TRK, ROS1 ou ALK, estimulam o potencial tumorigénico através da hiperativação das vias de sinalização a jusante que conduzem à proliferação celular sem restrições. Entrectinib demonstrou inibição in vitro e in vivo de linhas celulares de cancro derivadas de múltiplos tipos de tumor, incluindo tumores subcutâneos e intracranianos, com fusão dos genes NTRK, ROS1 e ALK.

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, gencitabina, paclitaxel ou pemetrexedo (este nos CPNPC não escamoso). Nos CPNPC não escamosos pode ser administrada terapêutica tripla com um platino 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 taxanos, como o paclitaxel ou o docetaxel, ou co pemetrexedo ou inibidores de PD-L1 como o nivolumab ou pembrolizumab.

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.

O ROS1 é um recetor tirosinacina da família de recetores da insulina, cujo rearranjo atua como uma mutação condutora em 1-2% do CPNPC. Os casos mais frequentes aparecem em doentes com adenocarcinoma, jovens, e não fumadores.

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

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Doentes adultos com CPCNP avançado com ROS1 positivo, não tratados anteriormente com inibidores ROS1.	Entrectinib	<ul style="list-style-type: none"><li>• Crizotinib</li><li>• Pemetrexedo e platina</li></ul>

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

Tabela 2 – Medidas de Avaliação

Medidas de avaliação	Pontuação Atribuída	Classificação da importância das medidas
<i>Medidas de eficácia</i>		
Sobrevivência global	9	Crítico
Qualidade de vida	9	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	6	Importante
<i>Medidas de Segurança</i>		
Mortalidade por eventos adversos	9	Crítico
Interrupção do tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Eventos adversos grau 3 ou 4	8	Crítico
Eventos adversos	6	Importante

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo STARTRK-2 <sup>(1)</sup>
- Revisão sistemática da literatura e MAIC comparativa das terapêuticas para CPCNP ROS1 positivo <sup>(2)</sup>

### Lista de estudos excluídos da avaliação:

- Estudo STARTRK-2 <sup>(1)</sup>

Estudo de fase II, multicêntrico, braço único, aberto, de avaliação da eficácia e segurança do entrectinib em doentes com CPCNP ROS1 positivo, avançado.

Dado trata-se de um estudo de braço único não é considerado adequado para a avaliação comparativa do entrectinib com os comparadores definidos na avaliação.

Os dados do estudo foram incluídos na análise da MAIC comparativa com as restantes opções terapêuticas.

### Estudos incluídos na análise

- Revisão sistemática da literatura e MAIC comparativa das terapêuticas para CPCNP ROS1 positivo <sup>(2)</sup>

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura para encontrar os estudos em doentes com CPCNP ROS1 positivo. Foi utilizada a matriz de pesquisa referida na tabela 3, que é adequada para a presente avaliação.



Tabela 3 – Matriz de pesquisa da revisão sistemática da literatura

Criteria	Inclusion criteria
Population	Adult patients (18+) with locally advanced or metastatic NSCLC (Stage IIIb/IV) that are <i>ROS1</i> fusion-positive <sup>a</sup>
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entrectinib</li> <li>Crizotinib</li> <li>Pemetrexed + platinum-based chemotherapy</li> <li>Pemetrexed</li> <li>Docetaxel</li> </ul> <p>Studies investigating pharmacological treatments other than those listed above, radiotherapy, chemoradiotherapy, adjuvant or neoadjuvant therapy were excluded.</p> <p>All studies that contain one of the interventions of interest in at least one study arm were included, regardless of comparator</p>
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Studies reporting at least one outcome of interest, as a primary or secondary outcome (including data from subgroups reported within the trial), including:                             <p><i>Efficacy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ORR</li> <li>DOR</li> <li>TTR</li> <li>CBR</li> <li>CNS-PFS</li> <li>OS</li> <li>PFS</li> <li>Intracranial tumour response</li> <li>Response rates (CR, PR, SD)</li> </ul> <p><i>Safety:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>All-grade treatment related AEs</li> <li>Treatment related Grade 3 or 4 AEs</li> <li>Treatment related SAEs</li> <li>Tolerability: dose reductions and interruptions, discontinuation (any reason), discontinuation (due to AEs)</li> <li>Mortality</li> </ul> </li> </ul> <p>All HRQOL and PRO measures captured in trials (for example, EORTC QLQ-C30; QLQ-LC13; EQ-5D)</p>
Study design	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomised controlled trials</li> <li>Non-randomised comparative trials</li> <li>Single-arm trials</li> <li>Prospective observational studies</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrospective observational studies</li> </ul>
Date of publication	No restriction
Language of publication	No restriction
Sample size	Studies with sample size >5 patients

Abbreviations: AE, adverse event; CBR, clinical benefit rate; CNS, central nervous system; CR, complete response; DOR, duration of response; HRQOL, health related quality of life; NSCLC, non-small cell lung cancer; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PR, partial response; PRO, patient reported outcome; *ROS1*, proto-oncogene tyrosine-protein kinase *ROS1*; SAE serious adverse event; SD, stable disease; TTR, time to response.

<sup>a</sup>For non-mutation specific populations, the *ROS1+* subgroup data must be reported separately or at least 80% of patients must have *ROS1+* NSCLC.

Foi efetuada a seleção dos estudos incluídos na análise, sendo aplicada metodologia adequada.

A figura 1 mostra o gráfico PRISMA com os estudos selecionados na avaliação.

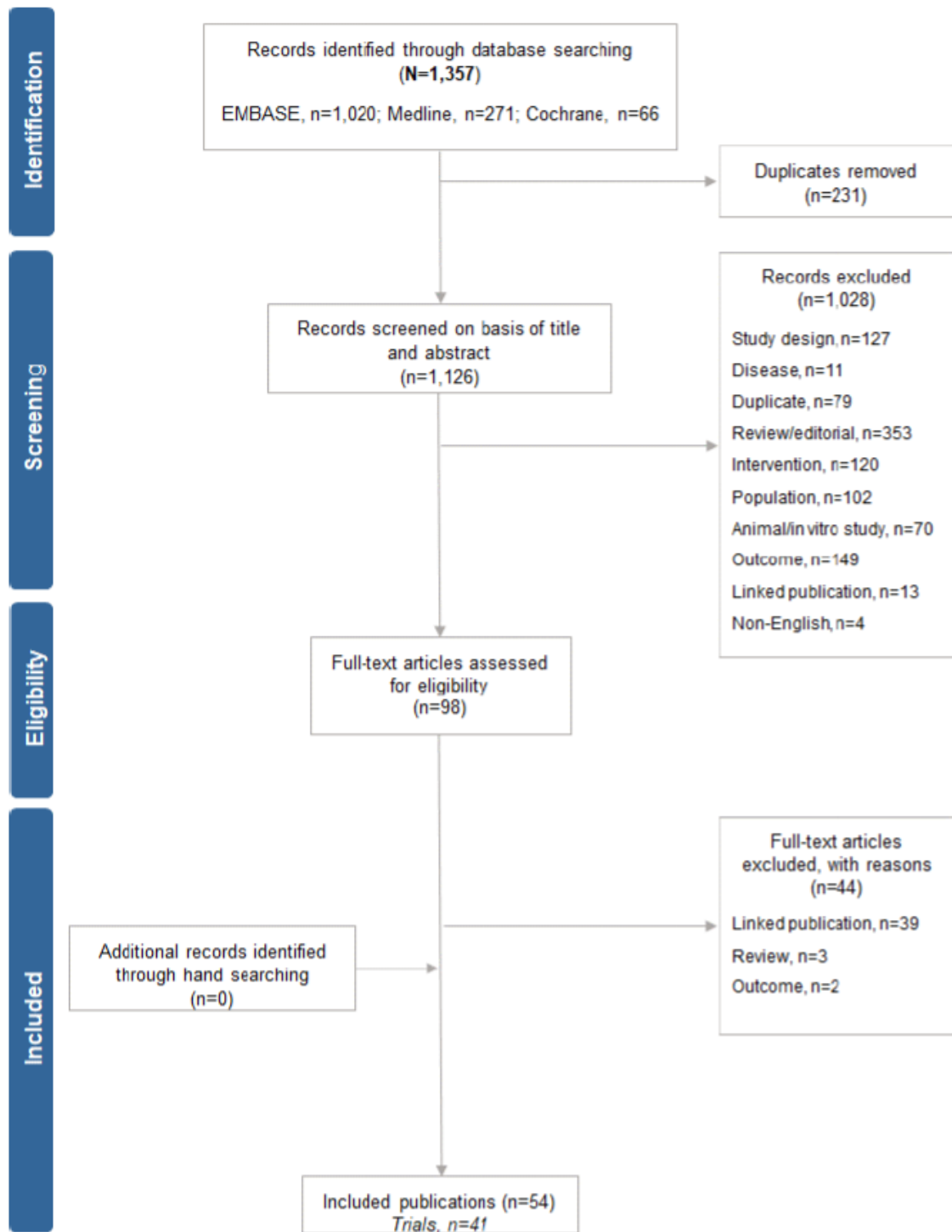


Figura 1 – Diagrama de fluxo PRISMA

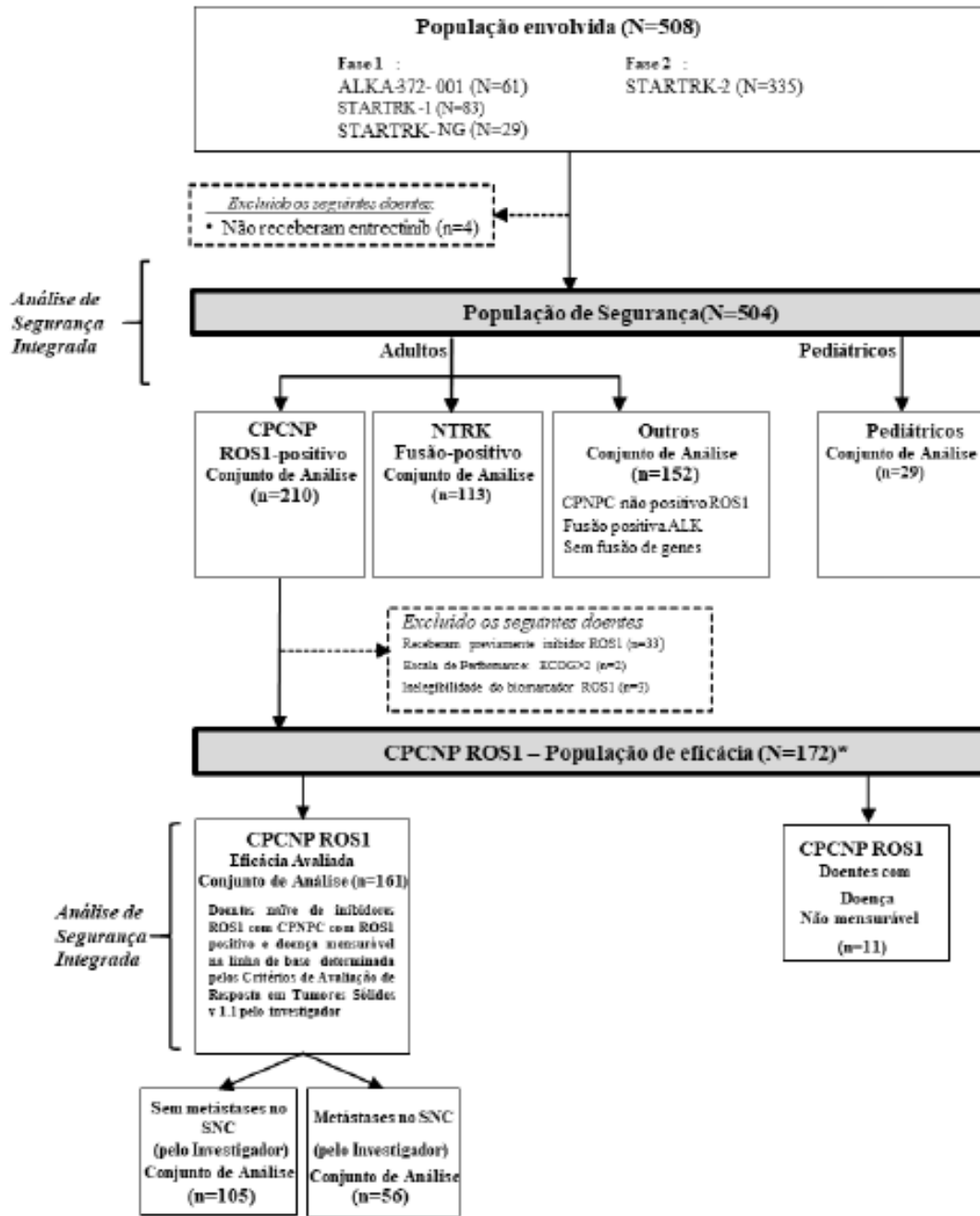
A tabela 4 mostra os estudos do entrectinib, sendo indicados também qual o número de doentes de cada estudo que são ROS1 positivos.

Tabela 4 – Estudos com utilização de entrectinib em doentes ROS 1 positivos

Referência do Estudo	Número de registo	Início/ Conclusão	Número de Doentes	Localização	Desenho do estudo
Ensaio Clínico de registo (fase II) que fornece dados de eficácia e segurança					
STARTRK-2 (RXDX-101-02)	NCT02568267	Novembro de 2015/ Outubro de 2020	335 (78*)	EUA, Austrália, França, Alemanha, Hong Kong, Itália, Japão, Coreia do Sul, Holanda, Polónia, Singapura, Espanha, Taiwan, Reino Unido, Bélgica, China	Estudo multicêntrico, global, tipo <i>basket</i> , <i>open label</i> e de braço único
Ensaio Clínico de fase I que fornecem dados de eficácia e segurança					
STARTRK-1 (RXDX-101-01)	NCT02097810	Julho de 2014/ Junho de 2019	83 (7*)	Coreia do Sul, Espanha, EUA	Estudo <i>open label</i> de braço único
ALKA (ALKA-372-001)	EUDRACT 2012-000148-88	Outubro de 2012/ A ser confirmado	61 (9*)	Itália	Estudo <i>open label</i> de braço único
STARTRK-NG (RXDX-101-03)	NCT02650401	Mai de 2016/ Março de 2019	29	EUA	Estudo <i>open-label</i> de braço único com escalonamento de dose e estudo de expansão

\* Os números entre parênteses indicam o número de doentes, de cada estudo, que fazem parte da análise de eficácia combinada.

A figura 2 mostra a seleção da população dos doentes ROS1 positivos de interesse para a avaliação em curso.



Cut-off de eficácia e segurança: 31 de outubro de 2018

\* Foram incluídos 7 doentes adicionais inscritos entre 31 de outubro de 2018 e 1 de maio de 2019

Figura 2 - Seleção da população dos doentes ROS1 positivos de interesse para a avaliação em curso

Resultados de eficácia dos estudos de entrectinib agrupados

A mediana da sobrevida global não tinha ainda sido atingida (IC95% 28,3 a NA). Tinham ainda falecido a 1 de maio de 2019 23,6% dos doentes (Figura 3).

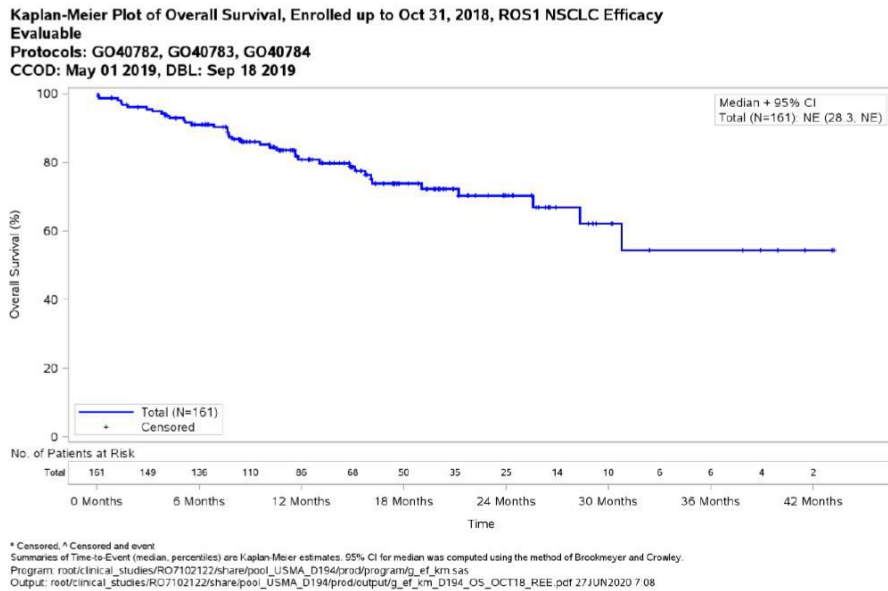


Figura 3 – Resultados da sobrevida global

A sobrevida livre de progressão, avaliada por revisão central independente de forma oculta, apresentou uma mediana de 17,7 meses (IC 95% 11,0 a 21,1) (Figura 4).

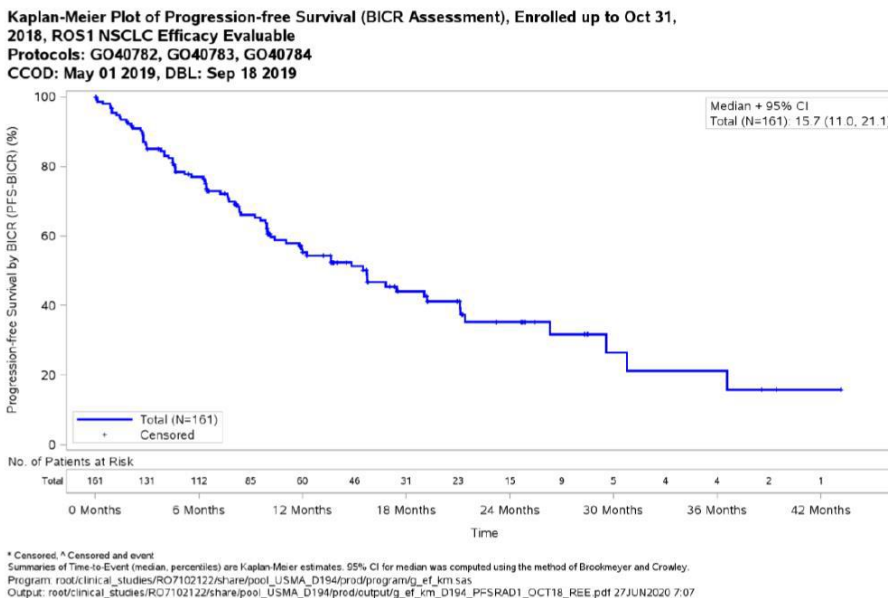


Figura 4 – Sobrevida livre de progressão

A taxa de resposta objetiva foi de 67,1% (IC 95% 59,3 a 74,3%) (Figura 5).

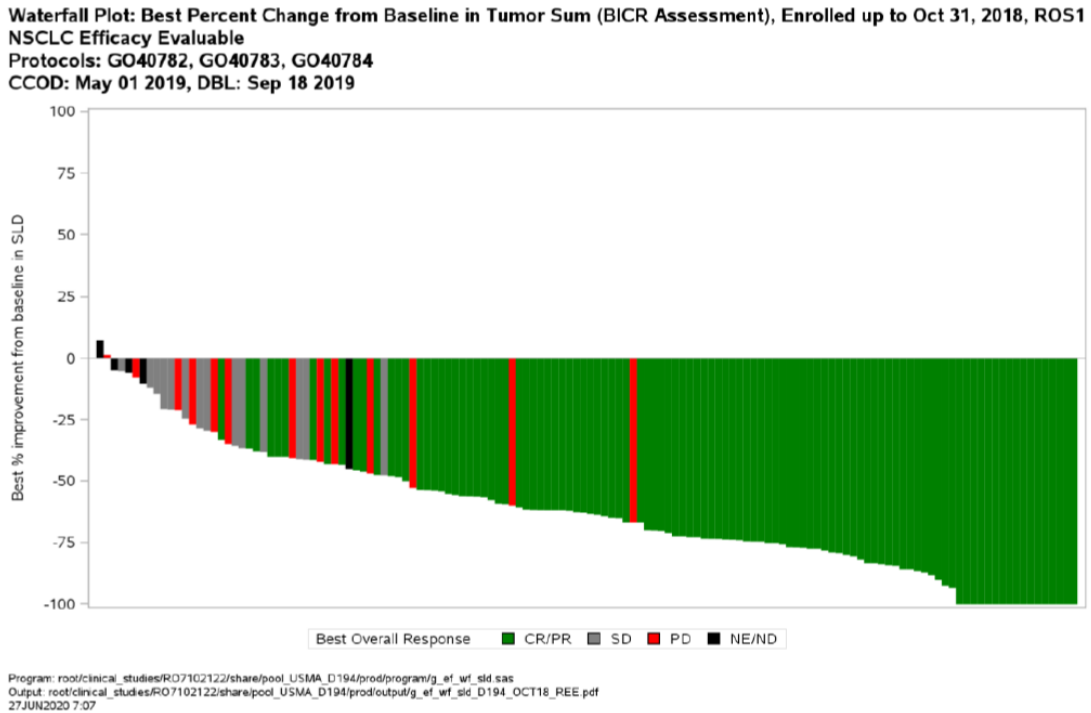


Figura 5 – Taxa de resposta objetiva

Os dados existentes da qualidade de vida são relativos a uma reduzida percentagem de doentes (40%), o que limita a sua utilização na presente avaliação.

### Comparação Indireta - MAIC

Os estudos encontrados são de braço único, não permitindo a realização de uma comparação indireta ancorada através de uma meta-análise em rede.

A empresa apresentou então uma MAIC comparativa do entrectinib com o Crizotinib e com a platina + Pemetrexedo.

A tabela 5 mostra os estudos que seriam possíveis de incluir para efetuar a análise comparativa, para cada outcome definido.

Tabela 5 – Estudos a incluir na MAIC para cada outcome

Endpoint	Intervention	Intervention study	Intervention population	Comparator	Comparator study	Comparator population
OS	Entrectinib	Pooled entrectinib studies	ROS1+ NSCLC	Crizotinib	PROFILE 1001	ROS1+ NSCLC
	Entrectinib	Pooled entrectinib studies	ROS1+ NSCLC	Pemetrexed with platinum plus maintenance	ASCEND-4	ALK+ NSCLC
	Entrectinib	Pooled entrectinib studies	ROS1+ NSCLC	Chemotherapy (pemetrexed/docetaxel)	PROFILE 1007	ALK+ NSCLC
PFS IA*	Entrectinib	Pooled entrectinib studies	ROS1+ NSCLC	Crizotinib	PROFILE 1001	ROS1+ NSCLC
PFS BICR	Entrectinib	Pooled entrectinib studies	ROS1+ NSCLC	Crizotinib	PROFILE 1001	ROS1+ NSCLC
	Entrectinib	Pooled entrectinib studies	ROS1+ NSCLC	Pemetrexed with platinum plus pemetrexed maintenance	ASCEND-4	ALK+ NSCLC
	Entrectinib	Pooled entrectinib studies	ROS1+ NSCLC	Chemotherapy (pemetrexed/docetaxel)	PROFILE 1007	ALK+ NSCLC
ORR	Entrectinib	Pooled entrectinib studies	ROS1+ NSCLC	Crizotinib	PROFILE 1001	ROS1+ NSCLC
	Entrectinib	Pooled entrectinib studies	ROS1+ NSCLC	Pemetrexed with platinum plus pemetrexed maintenance	ASCEND-4	ALK+ NSCLC
	Entrectinib	Pooled entrectinib studies	ROS1+ NSCLC	Chemotherapy (pemetrexed/docetaxel)	PROFILE 1007	ALK+ NSCLC
	Entrectinib	Pooled entrectinib studies	ROS1+ NSCLC	Crizotinib	PROFILE 1001	ROS1+ NSCLC
AE leading to treatment discontinuation	Entrectinib	Pooled entrectinib studies	ROS1+ NSCLC	Pemetrexed with platinum plus pemetrexed maintenance	ASCEND-4	ALK+ NSCLC
	Entrectinib	Pooled entrectinib studies	ROS1+ NSCLC	Chemotherapy (pemetrexed/docetaxel)	PROFILE 1007	ALK+ NSCLC

Abbreviations: AE, adverse event; ALK, anaplastic lymphoma kinase; BICR, blinded independent central review; IA, investigator assessed; NSCLC, non-small cell lung cancer; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; ROS1, c-ros oncogene 1. \* It is unclear if reported PFS for PROFILE 1001 is IA or BICR

Deve notar-se que para o comparador platina + Pemetrexedo não foram encontrados estudos em doentes ROS 1 positivos, sendo sugerida a utilização de estudos em doentes ALK +. Tratando-se a indicação em avaliação de doentes exclusivamente ROS 1 positivo, considera-se que esta limitação na comparação introduz um potencial enviesamento que não permite considerar esta comparação como adequada.

Foi efetuada uma MAIC que permitiu comparar o entrectinib com o Crizotinib em doentes ROS 1 positivos, sendo possível efetuar os ajustamentos e o “matching” dos doentes de acordo com as principais características que afetam o prognóstico dos mesmos, com exceção da presença de metástases no SNC, cujos dados não estão disponíveis no estudo PROFILE 1001 do Crizotinib.

A tabela 6 mostra as características de inclusão dos estudos incluídos na MAIC.

Tabela 6 - Características de inclusão dos estudos incluídos na MAIC

Study	Age, years	Performance status	Population	Prior treatment	Brain metastasis
Pooled entrectinib studies (8-10, 22, 23, 25, 26, 44, 48, 54, 63)	18+	0,1,2 (ECOG)	<i>ROS1+</i> Advanced/metastatic	Prior anticancer therapy allowed excluding approved or investigational TRK, <i>ROS1</i> or <i>ALK</i> inhibitors	Stable brain metastases allowed
PROFILE 1001 (11)	NR	0,1,2 (ECOG)	<i>ROS1+</i> Advanced	Any number of prior treatments	NR

A tabela 7 mostra as características basais dos doentes incluídos nos estudos. Salienta-se a ausência de dados relativos à metastização cerebral dos doentes no estudo PROFILE 1001.

Tabela 7 - Características basais dos doentes incluídos nos estudos.

Study	Intervention	Sample size N	Age, years	Female N (%)	Smoking Status N (%)	Disease stage N (%)	Adenocarcinoma N (%)	ECOG Status: N (%)
Pooled entrectinib studies (63)	Entrectinib	161 1L: N=60 2L: N=64 3L: N=18 4L: N=6 ≥ 5L: N=13	Median: 54 Range: 20-86	104 (64.6%)	Never: 101 (62.7%) Former: 53 (88.3%) Current: 7 (11.7%)	Stage IIIB: 3 (1.9%) Stage IV (CNS): 53 (32.9%)	156 (96.9%)	0: 66 (41.0%) 1: 79 (49.1%) 2: 16 (9.9%)
PROFILE 1001 (7, 11)	Crizotinib	53 1L: N=7 2L: N=20 3L: N=13 4L: N=3 ≥ 5L: N=10	Median: 55 Range: 25-81	30 (56.6%)	Never: 40 (75.5%) Former: 13 (24.5%) Current: 0 (0%)	NR	51 (96.23%)	0: 23 (43.4%) 1: 29 (54.7%) 2: 1 (1.9%)

Dada a ausência de dados relativos à presença de metastização cerebral para o estudo PROFILE 1001 foram considerados 3 cenários possíveis, baseados em publicações anteriores destes dados, para a avaliação e ajustamentos adequados:

- Cenário 1 – 18% de metástases cerebrais;
- Cenário 2 – 26,4% de metástases cerebrais;
- Cenário 3 – 32,9% de metástases cerebrais.

Serão apresentados os resultados para cada outcome considerando cada um dos três cenários possíveis.



**Sobrevida Global**

Considerando qualquer um dos cenários a sobrevida global o entrectinib apresenta resultados na MAIC comparáveis ao Crizotinib (Tabelas 8, 9 e 10 e Figuras 6, 7 e 8).

Tabela 8 – Cenário 1 – Sobrevida global

Intervention	Scenario	n Patients (sum of weights)	n Events	Median 95% CI, months	Hazard Ratio (95% CI)
Crizotinib	Original	53	27	51.5 (29.87, NE)	
Entrectinib	Original	161	38	NE (28.32, NE)	0.90 (0.52, 1.55)
Entrectinib	Reweighted	(116.5)	22.8	NE (28.32, NE)	0.75 (0.46, 1.11)

Abbreviations: CI, confidence interval; NE, not estimable; OS, overall survival.

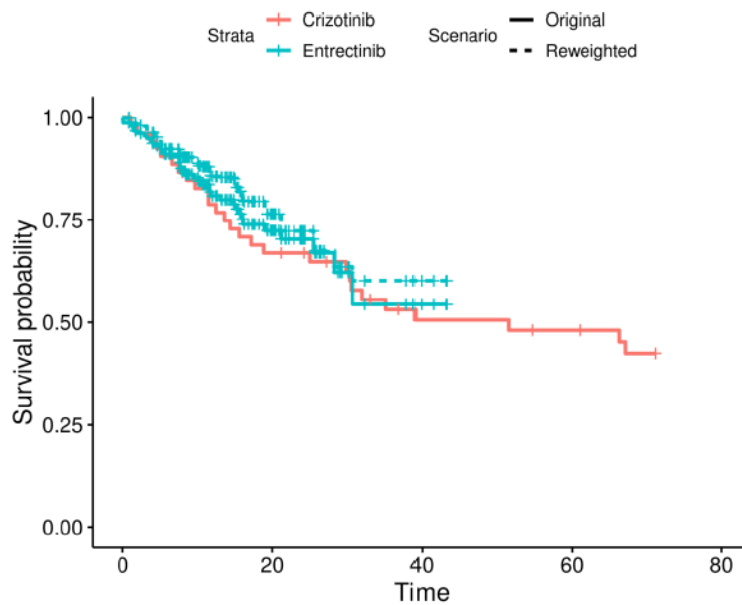


Figura 6 – Cenário 1 – Sobrevida global

Tabela 9 – Cenário 2 – Sobrevida global

Intervention	Scenario	n Patients (sum of weights)	n Events	Median 95% CI, months	Hazard Ratio (95% CI)
Crizotinib	Original	53	27	51.5 (29.87, NE)	
Entrectinib	Original	161	38	NE (28.32, NE)	0.90 (0.52, 1.55)
Entrectinib	Reweighted	(120.1)	24.7	NE (28.32, NE)	0.80 (0.49, 1.17)

Abbreviations: CI, confidence interval; NE, not estimable; OS, overall survival.

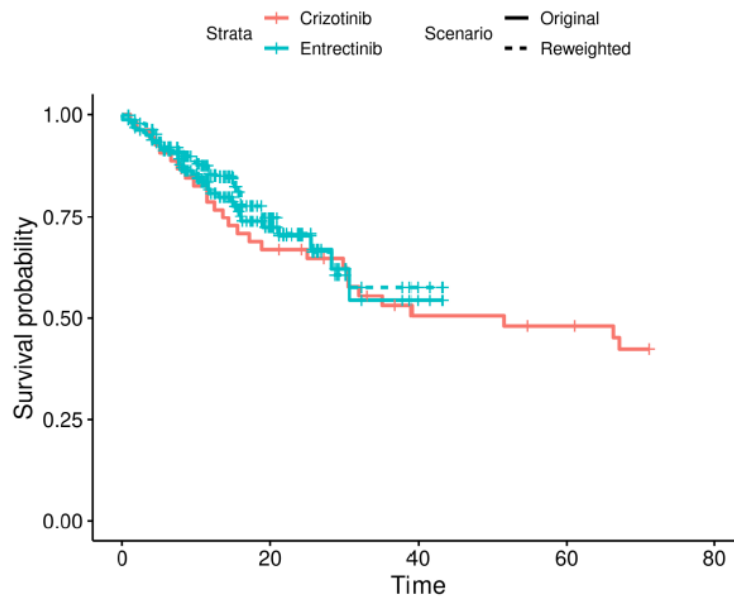


Figura 7 – Cenário 2 – Sobrevida global

Tabela 10 – Cenário 3 – Sobrevida global

Intervention	Scenario	n Patients (sum of weights)	n Events	Median 95% CI, months	Hazard Ratio (95% CI)
Crizotinib	Original	53	27	51.5 (29.87, NE)	
Entrectinib	Original	161	38	NE (28.32, NE)	0.90 (0.52, 1.55)
Entrectinib	Reweighted	(120.7)	26.2	NE (26.48, NE)	0.87 (0.54, 1.27)

Abbreviations: CI, confidence interval; NE, not estimable; OS, overall survival.

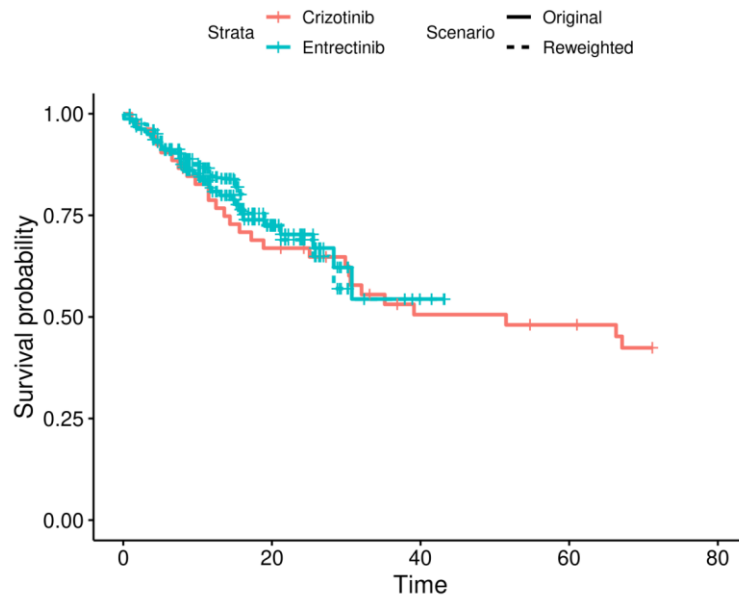


Figura 8 – Cenário 3 – Sobrevida global

Saliente-se que os resultados da sobrevida global da MAIC estão limitados pelo facto de os resultados do entrectinib apresentarem uma reduzida quantidade de eventos reportados, dada a imaturidade do seguimento destes doentes.

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

Considerando qualquer um dos cenários a sobrevida livre de progressão o entrectinib apresenta resultados na MAIC inferiores ao Crizotinib caso se considerem as avaliações efetuadas pelos investigadores (Tabelas 11, 12 e 13 e Figuras 9, 10 e 11).

Tabela 11 – Cenário 1 – Sobrevida livre de progressão

Intervention	Scenario	n Patients (sum of weights)	n Events	Median 95% CI, months	Hazard Ratio (95% CI)
Crizotinib	Original	53	36	19.33 (15.27, 33.15)	
Entrectinib	Original	161	97	13.83 (10.02, 15.64)	1.74 (1.14, 2.64)
Entrectinib	Reweighted	(116.5)	64.9	15.74 (12.22, 19.19)	1.59 (1.21, 2.03)

Abbreviations: CI, confidence interval; IA, investigator assessed; PFS, progression-free survival.

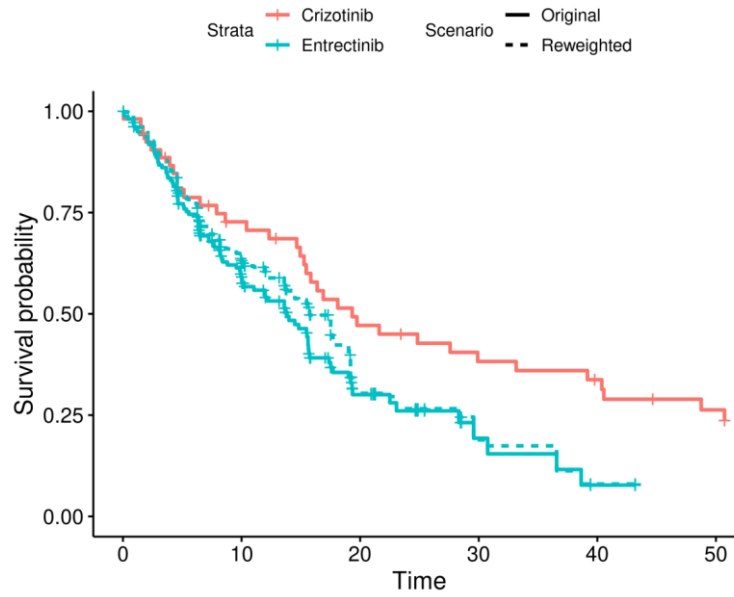


Figura 9 – Cenário 1 – Sobrevida livre de progressão

Tabela 12 – Cenário 2 – Sobrevida livre de progressão

Intervention	Scenario	n Patients (sum of weights)	n Events	Median 95% CI, months	Hazard Ratio (95% CI)
Crizotinib	Original	53	36	19.33 (15.27, 33.15)	
Entrectinib	Original	161	97	13.83 (10.02, 15.64)	1.74 (1.14, 2.64)
Entrectinib	Reweighted	(120.1)	68.7	15.47 (11.99, 19.02)	1.66 (1.29, 2.09)

Abbreviations: CI, confidence interval; IA, investigator assessed; PFS, progression-free survival.

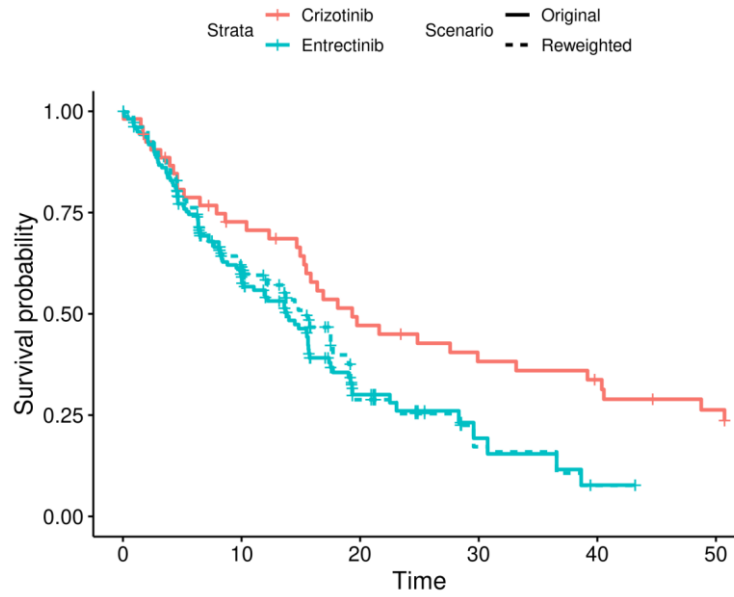


Figura 10 – Cenário 2 – Sobrevida livre de progressão

Tabela 13 – Cenário 3 – Sobrevida livre de progressão

Intervention	Scenario	n Patients (sum of weights)	n Events	Median 95% CI, months	Hazard Ratio (95% CI)
Crizotinib	Original	53	36	19.33 (15.27, 33.15)	
Entrectinib	Original	161	97	13.83 (10.02, 15.64)	1.74 (1.14, 2.64)
Entrectinib	Reweighted	(120.7)	71.4	14.49 (10.02, 17.51)	1.76 (1.39, 2.19)

Abbreviations: CI, confidence interval; IA, investigator assessed; PFS, progression-free survival.

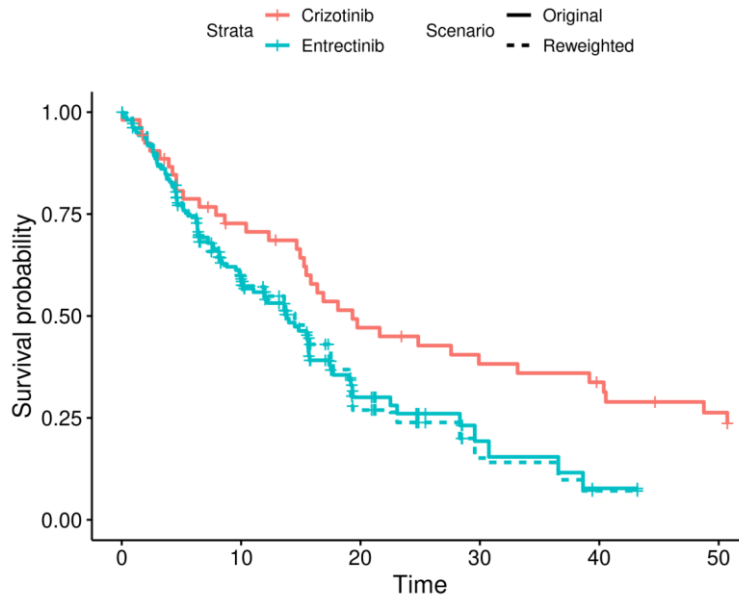


Figura 11 – Cenário 3 – Sobrevida livre de progressão

Os resultados da MAIC apresentados apresentam a limitação de serem baseados na análise do investigador e não numa revisão por uma comissão independente de forma cega, uma vez que estes dados não estão disponíveis para o Crizotinib.

Taxa de resposta objetiva

A taxa de resposta objetiva na MAIC aparenta ser comparável entre o entrectinib e o Crizotinib em qualquer um dos cenários (Tabela 14, 15 e 16).

Tabela 14 – Cenário 1 – Taxa de resposta objetiva

Intervention	Scenario	n Patients (sum of weights)	n Events	% with ORR	Odds Ratio (95% CI)
Crizotinib	Original	53	38	71.7	
Entrectinib	Original	161	115	71.4	1.0 (0.5, 2.0)
Entrectinib	Reweighted	(116.5)	84.7	72.7	1.1 (0.7, 1.6)

Abbreviations: CI, confidence interval; ORR, objective response rate.

Tabela 15 – Cenário 2 – Taxa de resposta objetiva

Intervention	Scenario	n Patients (sum of weights)	n Events	% with ORR	Odds Ratio (95% CI)
Crizotinib	Original	53	38	71.7	
Entrectinib	Original	161	115	71.4	1.0 (0.5, 2.0)
Entrectinib	Reweighted	(120.1)	86.2	71.8	1.0 (0.7, 1.6)

Abbreviations: CI, confidence interval; ORR, objective response rate.

Tabela 16 – Cenário 3 – Taxa de resposta objetiva

Intervention	Scenario	n Patients (sum of weights)	n Events	% with ORR	Odds Ratio (95% CI)
Crizotinib	Original	53	38	71.7	
Entrectinib	Original	161	115	71.4	1.0 (0.5, 2.0)
Entrectinib	Reweighted	(120.7)	85.2	70.6	0.9 (0.6, 1.5)

Abbreviations: CI, confidence interval; ORR, objective response rate.

### Descontinuação por eventos adversos

A taxa de descontinuação por eventos adversos na MAIC aparenta ser comparável entre o entrectinib e o Crizotinib em qualquer um dos cenários (Tabela 17, 18 e 19).

Tabela 17– Cenário 1 – Taxa de descontinuação por eventos adversos

Intervention	Scenario	N patients (sum of weights)	Number with discontinuation due to AEs	% with discontinuation due to AEs	Odds Ratio (95% CI)
Crizotinib	Original	53	4	7.5	
Entrectinib	Original	209	16	7.7	1.0 (0.3, 3.2)
Entrectinib	Reweighted	(161.2)	9.2	5.7	0.7 (0.3, 1.3)

Abbreviations: AE, adverse events; CI, confidence interval.

Tabela 18 – Cenário 2 – Taxa de descontinuação por eventos adversos

Intervention	Scenario	N patients (sum of weights)	Number with discontinuation due to AEs	% with discontinuation due to AEs	Odds Ratio (95% CI)
Crizotinib	Original	53	4	7.5	
Entrectinib	Original	209	16	7.7	1.0 (0.3, 3.2)
Entrectinib	Reweighted	(171.8)	9.6	5.6	0.7 (0.3, 1.3)

Abbreviations: AE, adverse events; CI, confidence interval.

Tabela 19 – Cenário 3 – Taxa de Descontinuação por eventos adversos

Intervention	Scenario	N patients (sum of weights)	Number with discontinuation due to AEs	% with discontinuation due to AEs	Odds Ratio (95% CI)
Crizotinib	Original	53	4	7.5	
Entrectinib	Original	209	16	7.7	1.0 (0.3, 3.2)
Entrectinib	Reweighted	(183.2)	9.8	5.4	0.7 (0.3, 1.1)

Abbreviations: AE, adverse events; CI, confidence interval.

### **Comparação de entrectinib com pemetrexedo + platina**

#### **Sobrevida Global**

- O tratamento com entrectinib pode reduzir o risco de morte comparativamente com pemetrexedo mais platina, seguido de manutenção com pemetrexedo (HR 0.73; IC95% 0.51-0.97). A evidência apresentada possui limitações, nomeadamente o número reduzido de eventos e o facto da mediana de tempo não ter sido atingida para o entrectinib.

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

- Relativamente ao outcome sobrevivência livre de progressão, o hazard ratio resultante da MAIC para o entrectinib versus pemetrexedo mais platina seguido de manutenção com pemetrexedo sugere que o tratamento com entrectinib pode estar associado a uma redução do risco de progressão (HR 0.54; IC95%: 0.42–0.66).



### **Taxa de Resposta**

- Relativamente ao outcome Taxa de Resposta Objetiva, o odds ratio decorrente da MAIC sugere que o entrectinib pode estar associado a taxas de resposta objetiva superiores em comparação com pemetrexedo mais platina seguido de manutenção com pemetrexedo (OR 5.6; IC95%: 4.0–8.0).

### **Interrupção do tratamento por eventos adversos**

- Os resultados da MAIC para o outcome Taxa de abandono da terapêutica por acontecimentos adversos sugerem que o tratamento com entrectinib pode estar associado a taxas de abandono da terapêutica comparáveis a pemetrexedo mais platina seguido de manutenção com pemetrexedo (OR 0.80; IC95%: 0.4–1.20).

### **Sobrevida global (Crítico 9)**

- Os resultados comparativos da MAIC são sugestivos de comparabilidade do entrectinib com o crizotinib na sobrevida global.
- Foi demonstrada a impossibilidade de comparação entre o entrectinib e a platina + pemetrexedo na indicação em avaliação.
- Assim, existe sugestão de comparabilidade do entrectinib com o crizotinib.

### **Qualidade de vida (Crítico 9)**

- Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### Sobrevida global (Importante 6)

- Os resultados comparativos da MAIC são sugestivos de comparabilidade do entrectinib com o crizotinib na sobrevida global.
- O tratamento com entrectinib pode reduzir o risco de morte comparativamente com pemetrexedo mais platina, seguido de manutenção com pemetrexedo (HR 0.73; IC95% 0.51-0.97).
- Assim, existe sugestão de superioridade do entrectinib relativamente a platina + pemetrexedo e comparabilidade com o crizotinib.

### Qualidade de vida (Crítico 9)

- Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

### Sobrevida livre de progressão (Importante 6)

- Os resultados comparativos da MAIC são sugestivos de inferioridade do entrectinib com o crizotinib na sobrevida livre de progressão.
- Relativamente ao outcome sobrevivência livre de progressão, o hazard ratio resultante da MAIC para o entrectinib versus pemetrexedo mais platina seguido de manutenção com pemetrexedo sugere que o tratamento com entrectinib pode estar associado a uma redução do risco de progressão (HR 0.54; IC95%: 0.42–0.66).
- Assim, existe sugestão de superioridade do entrectinib relativamente a platina + pemetrexedo e inferioridade com o crizotinib.

### Taxa de resposta (Importante 6)

- Os resultados comparativos da MAIC são sugestivos de comparabilidade do entrectinib com o crizotinib na taxa de resposta.

- Relativamente ao outcome Taxa de Resposta Objetiva, o odds ratio decorrente da MAIC sugere que o entrectinib pode estar associado a taxas de resposta objetiva superiores em comparação com pemetrexedo mais platina seguido de manutenção com pemetrexedo (OR 5.6; IC95%: 4.0–8.0).
- Assim, existe sugestão de superioridade do entrectinib relativamente a platina + pemetrexedo e comparabilidade com o crizotinib.

#### **Mortalidade relacionada com o tratamento (Crítico - 9)**

- Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

#### **Interrupção do tratamento por eventos adversos (Crítico - 8)**

- Os resultados comparativos da MAIC são sugestivos de comparabilidade do entrectinib com o crizotinib na interrupção do tratamento por eventos adversos.
- Os resultados da MAIC para o outcome Taxa de abandono da terapêutica por acontecimentos adversos sugerem que o tratamento com entrectinib pode estar associado a taxas de abandono da terapêutica comparáveis a pemetrexedo mais platina seguido de manutenção com pemetrexedo (OR 0.80; IC95%: 0.4–1.20).
- Assim, existe sugestão de comparabilidade do entrectinib com a platina e pemetrexedo e com o crizotinib.

#### **Eventos adversos grau 3 ou 4 (Crítico - 8)**

- Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

#### **Eventos adversos (Importante – 6)**

- Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

## 7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência submetida é muito baixa para todos os outcomes avaliados.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analisou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do entrectinib “em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de células não pequenas (CPCNP) avançado com ROS1 positivo, não tratados anteriormente com inibidores ROS1.”

Nota-se que no processo de avaliação foi submetido como estudo principal do entrectinib o estudo STARTRK-2, um estudo de fase II, multicêntrico, braço único, aberto, de avaliação da eficácia e segurança do entrectinib em doentes com CPCNP ROS1 positivo, avançado. Dado trata-se de um estudo de braço único não é considerado adequado para a avaliação comparativa do entrectinib com os comparadores definidos na avaliação.

Notou-se que a empresa submeteu uma revisão sistemática da literatura, com metodologia adequada, para identificar os estudos existentes para a população em avaliação, para o entrectinib e para os comparadores definidos na matriz de avaliação inicial, nomeadamente o crizotinib e a platina + pemetrexedo.

Notou-se que a empresa demonstrou que não é possível efetuar a comparação indireta através de uma meta-análise em rede ancorada, uma vez que não existem estudos que permitam essa análise.

Notou-se que a empresa submeteu uma MAIC para comparação de entrectinib e crizotinib na população e avaliação. Esta MAIC apresentou limitações consideráveis, nomeadamente no facto de apresentar um reduzido número de doentes com resultados para o crizotinib e pelo facto de não existirem dados disponíveis relativos a um importante fator de prognóstico para os doentes do crizotinib, a presença de metastização do SNC. Foram efetuados desta forma análises com vários cenários, sendo considerada esta MAIC adequada para a comparação, apesar da confiança nos resultados ser reduzida.

Salienta-se que a empresa submeteu para avaliação uma MAIC considerando para o comparador os doentes ALK positivos e não os doentes ROS positivos. Considerou-se que esta comparação tratando-se

de uma doença rara seria aceitável, uma vez que se trata da única forma de comparação e com mecanismos de doença cuja diferenciação é reduzida.

Notou-se que na MAIC comparativa do entrectinib com o crizotinib existe sugestão de comparabilidade do entrectinib com o crizotinib na sobrevida global, na taxa de resposta objetiva e na interrupção por eventos adversos, existindo sugestão de inferioridade do entrectinib na sobrevida livre de progressão. Não existem dados dos restantes outcomes.

Notou-se que na MAIC comparativa do entrectinib com platina + pemetrexedo existe sugestão de valor terapêutico acrescentado do entrectinib na sobrevida global, na sobrevida livre de progressão e na taxa de resposta. O facto da evidência ser de uma qualidade muito reduzida não permite quantificar a magnitude do efeito, sendo desta forma considerado o valor terapêutico acrescentado como não quantificável.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Analisou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do entrectinib está indicado “em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de células não pequenas (CPCNP) avançado com ROS1 positivo, não tratados anteriormente com inibidores ROS1.”

Concluiu-se que, face ao comparador crizotinib, existe uma limitação da qualidade dos dados disponíveis. Contudo, considerou-se benéfico o efeito do entrectinib na indicação em avaliação, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Concluiu-se que face a platina + pemetrexedo o entrectinib apresentou resultados sugestivos de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

Esta conclusão é baseada no seguinte:

- Estudo STARTRK-2, de fase II, multicêntrico, braço único, aberto, de avaliação da eficácia e segurança do entrectinib em doentes com CPCNP ROS1 positivo, avançado. Dado

- tratar-se de um estudo de braço único não é considerado adequado para a avaliação comparativa do entrectinib com os comparadores definidos na avaliação;
- MAIC para comparação de entrectinib e crizotinib na população e avaliação. Esta MAIC apresentou limitações consideráveis, nomeadamente no facto de apresentar um reduzido número de doentes com resultados para o crizotinib e pelo facto de não existirem dados disponíveis relativos a um importante fator de prognóstico para os doentes do crizotinib, a presença de metastização do SNC. Foram efetuados desta forma análises com vários cenários, sendo considerada esta MAIC adequada para a comparação, apesar da confiança nos resultados ser reduzida;
  - Na MAIC comparativa do entrectinib com o crizotinib existe sugestão de comparabilidade do entrectinib com o crizotinib na sobrevida global, na taxa de resposta objetiva e na interrupção por eventos adversos, existindo sugestão de inferioridade do entrectinib na sobrevida livre de progressão. Não existem dados dos restantes outcomes;
  - Na MAIC comparativa do entrectinib com platina + pemetrexedo existe sugestão de valor terapêutico acrescentado do entrectinib na sobrevida global, na sobrevida livre de progressão e na taxa de resposta. O facto da evidência ser de uma qualidade muito reduzida não permite quantificar a magnitude do efeito.

## 10. Avaliação económica

Concluiu-se que, face ao comparador crizotinib, existe uma limitação da qualidade dos dados disponíveis. Contudo, considerou-se benéfico o efeito de entrectinib na indicação em avaliação, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Concluiu-se que face a platina + pemetrexedo o entrectinib apresentou resultados sugestivos de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e a alternativa terapêutica considerada na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Rozlytrek (entrectinib) é inferior ao custo da terapêutica alternativa crizotinib e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

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

## 11. Conclusões

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 no SNS.

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

1. RAFT elaborado pelo GAE, datado de 16/10/2020
2. Revisão sistemática da literatura e comparação indireta submetida pela empresa
3. Dossier de VTA submetido pela empresa