

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

TABRECTA (CAPMATINIB)

Tratamento de cancro do pulmão de não pequenas células avançado, com alterações que levam ao skipping do exão 14 (METex14) após tratamento prévio com imunoterapia e/ou quimioterapia baseada em platina

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

02/04/2024

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 19/03/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Capmatinib

Nome do medicamento: Tabrecta

Apresentação(ões):

Tabrecta - 120 Unidades, Comprimido revestido por película, 150 mg, registo n.º 5839766

Tabrecta - 120 Unidades, Comprimido revestido por película, 200 mg, registo n.º 5839774

Titular da AIM: Novartis Europharm Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: NA

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Tabrecta (Capmatinib) 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, com alterações que levam ao *skipping* do exão 14 (METex14) *do gene do fator de transição epitélio-mesenquimal, que requerem terapêutica sistémica* após tratamento prévio com imunoterapia e/ou quimioterapia baseada em platina.

Face aos comparadores docetaxel, pemetrexedo, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, nintedanib + docetaxel, e/ou duplete de platina o medicamento não demonstrou valor terapêutico acrescentado, pelo que se recomenda o seu não financiamento.

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 estágio 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 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 5.284 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 referem 4.424 novos casos de cancro da traqueia e brônquios em 2018. O cancro do pulmão é a doença oncológica que tem maior letalidade, com uma sobrevivência de 15 a 18% 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.

Cerca de 80% a 85% dos cancros do pulmão são de células não-pequenas (CPCNP) enquanto 12% a 15% são de pequenas células (CPPC). Nalguns CPCNP encontram-se alterações do exão de Transição Mesenquimatosa Epitelial (MET). MET é um recetor de cinase de tirosina para fator de crescimento de hepatócito. As alterações do MET incluem mutações exão14 do gene MET (METex14) (em 3% dos adenocarcinomas e até 20% relativamente à forma rara sarcomatoide) e amplificação genética MET (em 2 a 4 % do CPNPC e 5 a 20% dos tumores com mutação do EGFR que adquiriram resistência aos inibidores de EGFR). As mutações exão14 do gene MET (METex14) são mais comumente determinadas por NGS DNA ou RNA, enquanto a amplificação MET pode ser detetada por FISH ou alguns painéis NGS.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A identificação do ligando do fator de crescimento dos hepatócitos (HGF) e do seu recetor, o proto-oncogene MET (gene do fator de Transição Mesenquimatosa Epitelial) como promotores do crescimento tumoral e da proliferação de metástases, tornou estas moléculas alvos muito relevantes para o bloqueio farmacológico. O medicamento em avaliação – capmatinib – é um inibidor altamente potente e seletivo da tirosina cinase do recetor MET, que demonstrou previamente atividade *in vitro* e *in vivo* em modelos cancerígenos com vários tipos de ativação MET. Além disso, o capmatinib apresenta a importante propriedade de atravessar a barreira hematoencefálica. As alterações que levam ao *skipping* do exão 14 do MET (METex14) resultam na ativação constitutiva do recetor MET, através da alteração de uma região necessária para a degradação do recetor.

O tratamento sistémico do cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) sofreu alterações significativas nas décadas mais recentes, quer através da utilização de inibidores de checkpoints imunitários, como por intermédio da identificação de mutações oncogénicas como a via molecular preponderante em alguns tumores, e da capacidade para as bloquear farmacologicamente de modo seletivo. Esta abordagem teve, e continua a ter, considerável sucesso, quer com a melhoria dos inibidores existentes para uma dada mutação, quer através da identificação de novas mutações-alvo. Não obstante, historicamente, a ausência de biomarcadores inequívocos tornou difícil seleccionar inicialmente os doentes que potencialmente beneficiariam mais de uma estratégia de antagonismo do MET, tanto com a administração de inibidores multikinase como o crizotinib, como com bloqueio concomitante com inibidores do fator de crescimento epidérmico.

Apenas nos anos mais recentes, com o desenvolvimento pré-clínico e clínico de inibidores MET mais potentes e seletivos, o bloqueio farmacológico deste proto-oncogene começa a afirmar o seu potencial terapêutico no CPNPC metastizado. Contudo, caso estes inibidores não estejam disponíveis no arsenal terapêutico, como é o caso da prática clínica nacional, o paradigma actual de tratamento do CPNPC metastizado será aquele que é oferecido aos indivíduos que não apresentem mutações oncogénicas que possam ser bloqueadas farmacologicamente com os medicamentos disponíveis. Para estes doentes com CPNPC sem mutação-alvo, o algoritmo terapêutico recomendado apresenta como principais variáveis a histologia do tumor, o status PD-L1, e eventuais comorbilidades ou contraindicações, mas de uma forma generalista a estratégia passa pela administração em primeira e segunda linha de terapêutica sistémica com imunoterapia e/ou quimioterapia baseada em platinas. De acordo com as

variáveis acima mencionadas, a opção terapêutica nas primeiras duas linhas poderá recair fundamentalmente sobre imunoterapia com pembrolizumab (com ou sem combinação com pemetrexedo associado a platina) ou com atezolizumab (apenas em segunda linha), ou ainda em dupletos de quimioterapia convencional baseados em platina (idealmente cisplatina). Para os doentes em recidiva após tratamento prévio com imunoterapia e com quimioterapia baseada em platina, as opções terapêuticas são limitadas e incluem principalmente docetaxel (com ou sem nintedanib) ou pemetrexedo.

Adequação das apresentações à posologia¹

Todas as apresentações submetidas no pedido de financiamento (200 e 150 mg) são adequadas ao estrito cumprimento da posologia estipulada no RCM, incluindo os dois níveis de redução de dose previstos: dose inicial de 400 mg por via oral duas vezes por dia; primeira redução de dose de 300 mg duas vezes por dia; segunda redução de dose de 200 mg duas vezes por dia.

Horizonte temporal¹

Não aplicável.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

Não aplicável.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Avaliou-se o benefício adicional de capmatinib “*como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, com alterações que levam ao skipping do exão 14 (METex14) do gene do fator de transição epitélio-mesenquimal, que requerem terapêutica sistémica após tratamento prévio com imunoterapia e/ou quimioterapia baseada em platina*”.

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção, e os comparadores selecionados para avaliação de capmatinib.

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células avançado, com alterações que levam ao skipping do exão 14 (METex14) após tratamento prévio com imunoterapia e/ou quimioterapia baseada em platina, e que não apresentem mutações EGFR ou ALK.	▪ Capmatinib	▪ Docetaxel ▪ Pemetrexedo ▪ Nivolumab ▪ Pembrolizumab ▪ Atezolizumab ▪ Nintedanib + docetaxel ▪ Dupleto de platina

Termos de comparação¹

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose recomendada de capmatinib é 400 mg (dois comprimidos de 200 mg) por via oral duas vezes por dia. O tratamento deve manter-se com base na segurança e tolerabilidade individual e enquanto o doente obtenha benefício clínico com o tratamento. No caso de ajustes de dose, as possibilidades são: 300 mg (dois comprimidos de 150 mg) por via oral duas vezes por dia; 200 mg (um comprimido de 200 mg) por via oral duas vezes por dia.
	Medicamento comparador	- Docetaxel, na dose de 75 mg/m², de 3 em 3 semanas IV. - Nintedanib + docetaxel - A dose recomendada de nintedanib é de 200 mg duas vezes por dia, administrada em intervalos de aproximadamente 12 horas, nos dias 2 a 21 de um ciclo padrão de 21 dias de tratamento com docetaxel (dose e administração igual ao do ponto anterior). - Pemetrexedo, na dose de 500 mg/m², de 3 em 3 semanas IV. - Nivolumab, na dose de 240 mg de 2 em 2 semanas IV. - Pembrolizumab, na dose de 200 mg a cada 3 semanas ou de 400 mg a cada 6 semanas. - Atezolizumab, na dose de 1200 mg a cada 3 semanas. - Dupletos de platina (um dos seguintes esquemas terapêuticos, dependendo da histologia do tumor): - Gemcitabina + cisplatina: gemcitabina 1250 mg/m², EV, D1 e D8, + cisplatina 80 mg/m², EV, D1, a cada 21 dias; - Gemcitabina + carboplatina: gemcitabina 1250 mg/m², EV, D1 e D8, + carboplatina AUC 5, EV, D1, a cada 21 dias; - Vinorelbina + cisplatina: vinorelbina 25-30 mg/m² D1 e D8, EV, + cisplatina 80 mg/m², EV, D1, a cada 21 dias. Se indicado, pode substituir a vinorelbina EV por vinorelbina oral 60-80 mg/m² PO; - Paclitaxel + carboplatina: paclitaxel 175 mg/m², EV, D1 + carboplatina AUC 5, EV, D1, a cada 21 dias; - Pemetrexedo + cisplatina: pemetrexedo 500 mg/m², EV, D1 + cisplatina 75 mg/m², EV, D1, ciclos a cada 21 dias. O esquema deverá incluir um suplemento de vitamina B12 e de ácido fólico. - Pemetrexedo + carboplatina: pemetrexedo 500 mg/m², EV, D1, + carboplatina AUC 5, EV, D1, ciclos a cada 21 dias. O esquema deverá incluir um suplemento de vitamina B12 e de ácido fólico.
Outros elementos a	Medicamento em avaliação	Medicamento oral, dispensado pela Farmácia Hospitalar.

considerar na comparação	Medicamento comparador	Administração em hospital de dia exigindo deslocação à instituição hospitalar e exige a administração de corticosteroides e/ou anti-eméticos de acordo com protocolo. O nintedanib é um medicamento oral, dispensado pela Farmácia Hospitalar, adicionalmente à administração de docetaxel.
--------------------------	------------------------	---

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

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

Tabela 3: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Sobrevivência global	9	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	5	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Taxa de eventos adversos	6	Importante
Taxa de eventos adversos G3-4	7	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu o CSR do estudo CINC280A2201 (GEOMETRY MONO-1)². O estudo CINC280A2201 (GEOMETRY MONO-1) foi um estudo multicêntrico, de fase 2, de braço único, aberto, que teve várias coortes (7 coortes), das quais três são relevantes para esta avaliação (na população de interesse, ou

seja, em segunda ou terceira linha de tratamento, são as coortes 1a, 4 e 6, posteriormente designadas no estudo RECAP coortes c, d, e), tendo avaliado o efeito do tratamento com capmatinib, numa população de doentes com mais de 18 anos, com carcinoma do pulmão de não pequenas células estadio IIIB ou IV, com EGFR *wild type*, com desregulação do gene do fator de Transição Mesenquimatosa Epitelial (MET) (amplificação/sobreexpressão), que tinham recebido uma ou duas linhas de tratamento sistémico para doença avançada ou metastática, e avaliou a taxa de resposta global. Este estudo, isoladamente, por ser de braço único, e não informar nenhuma das comparações definidas na matriz de avaliação, foi considerado não relevante para a presente avaliação.

Como o estudo CINC280A2201 (GEOMETRY MONO-1) foi um estudo de fase 2, de braço único, o TAIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura (RSL)³ procurando identificar estudos sobre o tratamento do cancro do pulmão de não pequenas células, avançado ou metastático, com alterações que levam ao *skipping* do exão 14 (METex14) do gene do fator de transição epitélio-mesenquimal, em doentes não previamente tratados (primeira linha) e em doentes tratados (segunda linha e posteriores). A RSL identificou oito estudos em doentes com mutação cMET, todos estudos de braço único ou com várias coortes tratadas com o mesmo fármaco: três estudos de capmatinib (GEOMETRY mono-1, Daggogo-Jack et al 2021, Schuler et al 2020), dois estudos de crizotinib (AcSé, PROFILE 1001), um estudo de tepotinib (VISION), sendo os restantes dois estudos (Ryder et al 2021, Kolaei et al 2022), estudos retrospectivos que avaliavam diferentes classes de tratamentos (quimioterapia, inibidores MET, imunoterapia). Os estudos de Daggogo-Jack et al 2021, e AcSé incluíam apenas doentes previamente tratados para doença avançada ou metastática (ambos os estudos incluíam doentes tratados com uma linha prévia, duas linhas prévias, e mais de duas linhas prévias); os restantes seis estudos incluíam doentes naïves e doentes previamente tratados para doença avançada ou metastática, sendo que estes estudos incluíam alguns doentes previamente tratados com mais de duas linhas de tratamento.

O TAIM concluiu que com esta evidência não era possível efetuar uma comparação entre capmatinib e os comparadores selecionados, na população de interesse, e que seria necessário realizar um estudo com dados da vida real. Concorda-se com esta conclusão.

O TAIM submete depois o estudo RECAP⁴, um estudo que compara as coortes c,d,e agregadas (segunda linha de tratamento) do estudo GEOMETRY mono-1, com dados de vida real de uma base de dados alemã (*National Network Genomic Medicine [nNGM] Lung Cancer*), utilizando uma comparação indireta

ajustada, não ancorada, entre estes dois estudos de braço único. Considerou-se este estudo relevante para a presente avaliação.

Características dos estudos incluídos na comparação indireta

Estudo CINC280A2201 (GEOMETRY MONO-1) ²

O estudo CINC280A2201 (GEOMETRY MONO-1)² é um estudo que se encontra ainda a decorrer, multicêntrico, que teve lugar em 152 centros, de 25 países, de fase 2, de braço único, aberto, que teve várias coortes (7 coortes), das quais duas são relevantes para esta avaliação (na população de interesse, ou seja, doentes com mutação MET, em segunda ou terceira linha de tratamento, são as coortes 4 e 6, posteriormente designadas no estudo RECAP coortes c, d, e), tendo avaliado o efeito do tratamento com capmatinib, na dose de 400 mg duas vezes por dia, numa população de 81 doentes com mais de 18 anos, com carcinoma do pulmão de não pequenas células estadio IIIB ou IV, com EGFR wild type, com desregulação do gene do fator de Transição Mesenquimatosa Epitelial (MET) (amplificação/sobreexpressão), que tinham recebido uma ou duas linhas de tratamento sistémico para doença avançada ou metastática, e avaliou a taxa de resposta global. Os dados reportados referem-se à data de corte de 18 de Setembro de 2020.

Foram incluídos os doentes com 18 ou mais anos, com carcinoma do pulmão de não pequenas células estadio IIIB ou IV, com EGFR *wild type*, com desregulação do gene do fator de Transição Mesenquimatosa Epitelial (MET) (amplificação/sobreexpressão), com pelo menos uma lesão mensurável pelo RECIST 1.1. Os doentes foram alocados a diferentes coortes tendo por base o estado MET e o número de linhas prévias de tratamento. Nos doentes com tumor com alterações que levam ao *skipping* do exão 14 (METex14), a inclusão foi permitida independentemente da existência de amplificação MET simultânea; contudo, nos doentes com amplificação MET não era permitido a existência de alterações que levam ao do exão 14 (METex14). Os resultados do teste cMET realizados centralmente no período de pré-seleção foram usados para alocar os doentes às três coortes: coorte 1, doentes com cMET com um número de cópias do gene (GCN- gene copy number) ≥ 6 ; coorte 2, doentes com GCN do cMET ≥ 4 e < 6 ; coorte 3, doentes com GCN do cMET < 4 . Contudo, estas coortes não correspondem às coortes do estudo RECAP, em que a coorte c incluiu uma população tratada em segunda linha, após tratamento com PD1/PD-L1; a corte d incluiu uma população tratada em segunda

linha, após tratamento com quimioterapia citotóxica; e a coorte e incluiu uma população tratada em segunda linha, após tratamento com PD1/PD-L1 mais quimioterapia baseada em platina.

A medida de resultado primária foi a taxa de resposta objetiva, definida como a proporção de doentes com resposta parcial ou completa confirmada, avaliada por comissão de revisão independente, avaliada pelo RECIST 1.1. As medidas de resultado secundárias incluíram, entre outras, a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global.

Estudo *National Network Genomic Medicine [nNGM] Lung Cancer*⁴

O estudo nNGM⁴, que o TAIM designou ACT (aparentemente, o estudo RECAP foi desenhado para responder à agência alemã [IQWiG/gBA] que utiliza o acrónimo ACT para designar *Appropriate Comparator Therapy*, a designação alemã do comparador selecionado para a avaliação), foi um estudo retrospectivo que usou a base de dados do *National Network Genomic Medicine [nNGM] Lung Cancer*, que incluiu registos eletrónicos e em papel de doentes com cancro do pulmão. Os doentes foram selecionados de uma população que recebeu um diagnóstico molecular entre 2018 e 2020 na rede nNGM. Para a seleção dos doentes foram usados os critérios de inclusão do estudo GEOMETRY: doentes com mais de 18 anos, com carcinoma do pulmão de não pequenas células estadio IIIB ou IV, com EGFR *wild type*, com desregulação do gene do fator de Transição Mesenquimatosa Epitelial (MET) (amplificação/sobreexpressão), que tinham recebido uma ou duas linhas de tratamento sistémico para doença avançada ou metastática. Um total de 102 doentes cumpriam os critérios de inclusão e de exclusão. Destes, 46 doentes foram excluídos, a maioria (n=37) por apresentarem ECOG superior a 1, sendo potencialmente elegíveis para a análise 56 doentes.

Para a comparação entre capmatinib (estudo CINC280A2201 - GEOMETRY MONO-1) e comparadores (estudo nNGM), o TAIM efetua depois duas análises: a análise caso-base em que incluiu no controlo externo (estudo nNGM) 21 doentes que estavam de acordo com o ACT definido pelo gBA; e uma análise de sensibilidade, que incluiu 46 doentes tratados com ACT ou outros tratamentos, e que o TAIM designou por SoC (*standard of care*). Contudo, a população SoC do estudo controlo (estudo nNGM), incluía 14 doentes (30,4%) que receberam tratamentos não incluídos na matriz de avaliação portuguesa (6 doentes tratados com crizotinib, um doente tratado com tepotinib, e 7 doentes tratados com

melhores cuidados de suporte), pelo que se considerou que a comparação adequada era a que incluía 21 doentes no estudo nNGM.

Estudo RECAP⁴: comparação indireta entre o estudo GEOMETRY mono-1 e o estudo nNGM

Desenho de estudo

Comparação indireta, ajustada (usando propensity score matching), não ancorada, usando dados individuais dos doentes, entre dois estudos de braço único, um estudo prospetivo (GEOMETRY mono-1) e um estudo retrospectivo (nNGM), e avaliou a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta global, tempo até à progressão da doença no sistema nervoso central, descontinuação de tratamento por eventos adversos, hospitalizações prolongadas ou não planeadas, e hospitalizações prolongadas ou não planeadas ou morte. Os doentes do estudo GEOMETRY mono-1 receberam capmatinib, na dose de 400 mg duas vezes por dia. Os doentes do estudo nNGM que tinham recebido em primeira linha tratamento com PD1/PD-L1 (coorte c), receberam carboplatina mais nab-paclitaxel, carboplatina mais citostáticos de terceira geração (vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexedo), ou cisplatina mais citostáticos de terceira geração. Os doentes do estudo nNGM que tinham recebido em primeira linha tratamento com quimioterapia citotóxica (coorte d), receberam docetaxel, pemetrexedo, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, ou docetaxel mais nintedanib. Os doentes do estudo nNGM que tinham recebido em primeira linha tratamento com PD1/PD-L1 mais quimioterapia baseada em platina (coorte e), receberam afatinib, pemetrexedo, erlotinib, docetaxel, docetaxel mais ramucirumab, ou docetaxel mais nintedanib.

Medidas de resultado

As medidas de resultado foram a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta global, tempo até à progressão da doença no sistema nervoso central, descontinuação de tratamento por eventos adversos, hospitalizações prolongadas ou não planeadas, e hospitalizações prolongadas ou não planeadas ou morte.

Análise estatística

O TAIM estratificou os doentes incluídos em 4 subpopulações, de acordo com as definições do gBA: coortes a+b, doentes naíves em primeira linha de tratamento; coorte c, população tratada em segunda linha, após tratamento com PD1/PD-L1; corte d, população tratada em segunda linha, após tratamento com quimioterapia citotóxica; coorte e, população tratada em segunda linha, após tratamento com PD1/PD-L1 mais quimioterapia baseada em platina. Estas subpopulações não correspondem à matriz de avaliação portuguesa. Contudo, como o TAIM apresenta os resultados agrupados das coortes c, d, e, estes dados foram considerados relevantes para esta avaliação. Os doentes tratados em terceira linha e linhas subsequentes foram excluídos segundo o TAIM, por o número de doentes esperados serem demasiado baixos.

De acordo com o TAIM, para as análises de eficácia foi utilizada a população que recebeu pelo menos uma dose da medicação de estudo, que incluía 102 doentes (81 doentes no grupo capmatinib, e 21 doentes no grupo controlo).

Foi usado o método de imputação múltipla para substituir os valores em falta. De salientar, nos estudos GEOMETRY mono-1 e nNGM, respetivamente, estavam em falta dados do estadio-T T4 em 60,5% e 66,7% dos doentes; do estadio-N em 0% e 71,4% dos doentes; e da resposta à primeira linha de tratamento em 18,5% e 4,8% dos doentes.

Foi feito um ajustamento (usando propensity score matching) para as seguintes covariáveis: idade (<65 vs. ≥65 anos), estado fumador (fumador atual vs ex fumador vs. nunca fumou), estadio-T T4 (sim vs. não), estadio N (sim vs. não), estadio M (metástases torácicas vs. metástases extra-torácicas vs. sem metástases), metástases cerebrais (sim vs. não), metástases hepáticas (sim vs. não), histologia (carcinoma células escamosas vs. adenocarcinoma vs. outro), e resposta à primeira linha de tratamento (progressão vs. não progressão).

A data índice foi, para o estudo GEOMETRY mono-1, a data da primeira dose de capmatinib; para o estudo nNGM, foi a data de início do tratamento (se a data exata era desconhecida, a data índice foi o dia 15 do mês de início de tratamento).

De acordo com o TAIM estas variáveis foram identificadas como confundidoras por uma revisão sistemática e um painel de peritos. Não existe qualquer referência a identificação de variáveis modificadoras de efeito.

O estudo RECAP utilizou dados individuais de doentes do estudo GEOMETRY mono-1, que apresentavam alterações que levam ao *skipping* do exão 14 (METex14), tratados em segunda linha, incluídos nas coortes 4 e 6.

Resultados

Características dos doentes incluídos

Existiam algumas diferenças significativas entre os estudos em comparação nas características basais das populações e, nomeadamente, na idade, estadio da doença, presença de metástases ganglionares, metástases cerebrais, e metástases hepáticas, e tipo de tratamento recebido em primeira linha (Tabela 4).

Tabela 4: características basais da população sem ajustamento

Parameter		Capmatinib N = 81	ACT N = 21	p-value*
Gender- n (%)				0.874
	Female	44 (54.3)	11 (52.4)	
	Male	37 (45.7)	10 (47.6)	
	Other	n.a. (n.a.)	n.a. (n.a.)	
	Unknown	n.a. (n.a.)	n.a. (n.a.)	
Age at initial diagnosis- years				0.128
	N	81	21	
	Unknown	0	0	
	Mean	70.35	72.71	
	Standard deviation	7.78	6.78	
	Median	70.00	73.00	
	Minimum	49.00	58.00	
	Maximum	90.00	83.00	
Histology/cytology- n (%)				0.410
	Squamous cell carcinoma	6 (7.4)	3 (14.3)	
	Adenocarcinoma	65 (80.3)	17 (81.0)	
	Other	10 (12.4)	1 (4.8)	
	Unknown	n.a. (n.a.)	n.a. (n.a.)	
Smoking status- n (%)				0.312
	Never smoker	45 (55.6)	10 (47.6)	
	Current smoker	4 (4.9)	3 (14.3)	
	Ex- smoker	32 (39.5)	8 (38.1)	
	Unknown	n.a. (n.a.)	n.a. (n.a.)	

Parameter		Capmatinib N = 81	ACT N = 21	p-value*
Smoking behavior- Number of pack years				0.908
	N	33	10	
	Unknown	48	11	
	Mean	24.95	25.80	
	Standard deviation	18.30	17.68	
	Median	26.00	25.00	
	Minimum	1.00	1.00	
	Maximum	60.00	60.00	
Years since smoking cessation- years				0.839
	N	28	6	
	Unknown	53	15	
	Mean	23.75	24.50	
	Standard deviation	18.87	12.68	
	Median	20.00	25.00	
	Minimum	1.00	5.00	
	Maximum	59.00	40.00	
KRAS mutation- n (%)				<0.001
	Yes	0 (0.0)	1 (4.8)	
	No	0 (0.0)	20 (95.2)	
	Unknown	81 (100.0)	0 (0.0)	
Type of KRAS mutation- n (%)				n.a.
	N	n.a.	1	
	G12C	n.a. (n.a.)	n.a. (n.a.)	
	Non-G12C	n.a. (n.a.)	n.a. (n.a.)	
	Unknown	n.a. (n.a.)	1 (100.0)	
PD-L1 expression- n (%)				<0.001
	<1%	1 (1.2)	3 (14.3)	
	1-49%	1 (1.2)	7 (33.3)	

Parameter	Capmatinib N = 81	ACT N = 21	p-value ^a
≥50%	5 (6.2)	11 (52.4)	
Unknown	74 (91.4)	0 (0.0)	
Stage at initial diagnosis- n (%)			0.120
IA	3 (3.7)	0 (0.0)	
IB	6 (7.4)	0 (0.0)	
IIA	3 (3.7)	0 (0.0)	
IIB	5 (6.2)	0 (0.0)	
IIIA	3 (3.7)	2 (9.5)	
IIIB	11 (13.6)	1 (4.8)	
IIIC	n.a. (n.a.)	n.a. (n.a.)	
IV	50 (61.7)	17 (81.0)	
Unknown	0 (0.0)	1 (4.8)	
Age at start of therapy- years			0.074
N	81	21	
Unknown	0	0	
Mean	70.94	73.71	
Standard deviation	7.68	7.04	
Median	70.00	74.00	
Minimum	49.00	59.00	
Maximum	90.00	84.00	
Age category at start of therapy- n (%)			0.951
<65 years	12 (14.8)	3 (14.3)	
≥65 years	69 (85.2)	18 (85.7)	
Unknown	n.a. (n.a.)	n.a. (n.a.)	
Stage at start of therapy- n (%)			0.112
Stage IV	79 (97.5)	20 (95.2)	
Stage IIIC	0 (0.0)	1 (4.8)	
Stage IIIB without indication for local therapy	2 (2.5)	0 (0.0)	

Parameter	Capmatinib N = 81	ACT N = 21	p-value ^a
Unknown	n.a. (n.a.)	n.a. (n.a.)	
T stage T4 at start of therapy- n (%)			0.873
Yes	14 (17.3)	3 (14.3)	
No	18 (22.2)	4 (19.1)	
Unknown	49 (60.5)	14 (66.7)	
Lymph node metastases at start of therapy - n (%)			<0.001
Yes	54 (66.7)	5 (23.8)	
No	27 (33.3)	1 (4.8)	
Unknown	0 (0.0)	15 (71.4)	
M stage at start of therapy- n (%)			0.945
Thoracic metastases	14 (17.3)	3 (14.3)	
Extrathoracic metastases	63 (77.8)	17 (81.0)	
None	4 (4.9)	1 (4.8)	
Unknown	n.a. (n.a.)	n.a. (n.a.)	
Brain metastases at start of therapy- n (%) ^b			0.100
Yes	16 (19.8)	1 (4.8)	
No	65 (80.3)	20 (95.2)	
Unknown	n.a. (n.a.)	n.a. (n.a.)	
Liver metastases at start of therapy- n (%)			0.111
Yes	18 (22.2)	3 (14.3)	
No	63 (77.8)	17 (81.0)	
Unknown	0 (0.0)	1 (4.8)	
Type of first line therapy- n (%)			0.028
Platinum based CT	59 (72.8)	10 (47.6)	
Platinum-doublet based CT	n.a. (n.a.)	n.a. (n.a.)	

Parameter			Capmatinib N = 81	ACT N = 21	p-value ^a
	Single agent CT (non-platinum-based)		4 (4.9)	2 (9.5)	0.286
	Combination CT (non-platinum based)		1 (1.2)	0 (0.0)	
	Immunotherapy monotherapy		9 (11.1)	7 (33.3)	
	Immunotherapy in combination with CT		8 (9.9)	2 (9.5)	
	Unknown		n.a. (n.a.)	n.a. (n.a.)	
Response to first line therapy- n (%)					
	Progression		27 (33.3)	9 (42.9)	
	Non-progression		39 (48.2)	11 (52.4)	
	Unknown		15 (18.5)	1 (4.8)	

Fonte: extraído de Ref 4

Foi considerado que uma diferença média padronizada inferior a 0,2, nas características basais, entre capmatinib e comparador, não era significativa. As características dos doentes após ajustamento para confundidores, parecem razoavelmente semelhantes, e são apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5: características basais da população emparelhada e ponderada

Name of variable		Capmatinib N (95% CrI) = 64 (55 - 76) n (95 % CrI); % (95 % CrI)	ACT N (95% CrI) = 19 (14.5 - 21) n (95 % CrI); % (95 % CrI)	Crude Mean Differences (95% CrI)	Std. Mean Differences (95% CrI)
Age category at start of therapy	<65 years	8 (5 - 12); 12.5 (8.8 - 16.4)	2.2 (1.3 - 5.9); 11.4 (7 - 29.2)	0.73 (-15.83 - 7.46)	0.02 (-0.39 - 0.23)
	≥65 years	56 (49 - 65); 87.5 (83.6 - 91.2)	17.1 (12.3 - 18.7); 90.2 (70.8 - 93)	-0.73 (-7.46 - 15.83)	-0.02 (-0.23 - 0.39)
Smoking status	Never smoker	33 (28 - 41); 51.6 (48.4 - 55.4)	10 (7.1 - 12.9); 52.6 (38.5 - 67.3)	0.00 (-14.99 - 14.00)	>-0.005 (-0.31 - 0.28)
	Current smoker	4 (3 - 4); 6.3 (4.8 - 7.0)	1 (0.4 - 2.8); 5.3 (2.3 - 14.2)	0.89 (-7.94 - 3.89)	0.04 (-0.26 - 0.19)
	Ex-smoker	27 (23 - 31); 42.2 (38.9 - 45.0)	8.1 (5 - 11); 42.6 (27.3 - 56.4)	0.28 (-14.55 - 14.40)	0.01 (-0.29 - 0.30)
T-Stage T4 at start of therapy	Yes	32 (24 - 39); 50.0 (40.4 - 58.3)	9.4 (5.7 - 13.2); 49.4 (31.4 - 67.1)	0.43 (-16.45 - 15.50)	0.01 (-0.34 - 0.32)
	No	32 (26 - 41); 50.0 (41.7 - 59.6)	9.8 (6.2 - 13.4);	-0.43 (-15.50 - 16.45)	-0.01 (-0.32 - 0.34)

			51.6 (32.9 - 68.6)			
Lymph node metastases at start of therapy	Yes	40 (35 - 50); 62.5 (59.1 - 69.5)	12.8 (8.5 - 15.8); 67.2 (48.3 - 78.6)	-2.12 (-13.77 - -14.92)	-0.05 (-0.31 - 0.30)	
	No	24 (18 - 27); 37.5 (30.5 - 40.9)	6.5 (4.1 - 10.2); 34.3 (21.4 - 51.7)	2.12 (-14.92 - 13.77)	0.05 (-0.30 - 0.31)	
M stage at start of therapy	Thoracic metastases	12 (10 - 14); 18.8 (16.5 - 20.7)	3.9 (2.2 - 6.8); 20.5 (11.5 - 35.6)	-1.53 (-16.91 - -7.50)	-0.04 (-0.39 - 0.21)	
	Extrathoracic metastases	48 (42 - 59); 75.0 (73.4 - 78.4)	14.9 (10.2 - 17.1); 78.2 (61.0 - 85.3)	-0.52 (-9.41 - 16.02)	-0.01 (-0.24 - 0.35)	
	None	4 (2 - 4); 6.3 (3.2 - 6.8)	0.5 (0.4 - 1.6); 2.8 (1.8 - 8.3)	2.40 (-3.02 - 4.22)	0.12 (-0.13 - 0.21)	
Brain metastases at start of therapy	Yes	4 (2 - 12); 6.3 (3.2 - 16.4)	1.4 (0.8 - 5.1); 7.4 (4.1 - 25.3)	-1.25 (-15.94 - -5.60)	-0.06 (-0.47 - 0.20)	
	No	59 (53 - 64); 92.2 (83.6 - 96.8)	17.8 (13.2 - 19.7); 93.8 (74.7 - 95.9)	1.25 (-5.60 - 15.94)	0.07 (-0.20 - 0.47)	
Liver metastases at start of therapy	Yes	11 (8 - 16); 17.2 (14.1 - 21.3)	3.9 (2.1 - 7.6); 20.7 (11.5 - 38.9)	-2.79 (-19.74 - -6.18)	-0.07 (-0.45 - 0.17)	
	No	53 (46 - 61); 82.8 (78.7 - 85.9)	15.4 (11.1 - 17.7);	2.79 (-6.18 - 19.74)	0.07 (-0.17 - 0.45)	

			81.1 (61.1 - 88.5)			
Histology/ cytology	Squamous cell carcinoma	6 (5 - 6); 9.4 (7.7 - 10.3)	1.6 (0.9 - 2.8); 8.4 (5.1 - 14.8)	0.59 (-5.63 - 3.90)	0.02 (-0.17 - 0.15)	
	Adenocarcinoma	53 (48 - 61); 82.8 (79.1 - 88.3)	16.9 (12.1 - 19.3); 89.1 (78.8 - 92.7)	-3.69 (-11.39 - 7.09)	-0.11 (-0.33 - 0.19)	
	Other	5 (1 - 9); 7.8 (1.8 - 12.3)	0.6 (0.4 - 2.5); 3.3 (1.9 - 12.5)	3.37 (-5.30 - 9.72)	0.15 (-0.22 - 0.38)	
Response to first line therapy	Progression	28 (23 - 33); 43.8 (38.1 - 48.4)	8.3 (5.2 - 11.5); 43.5 (29.0 - 58.8)	0.50 (-14.21 - 13.57)	0.01 (-0.29 - 0.28)	
	Non- progression	36 (30 - 44); 56.3 (51.6 - 61.9)	11 (7.5 - 14.2); 58.0 (41.3 - 71.0)	-0.50 (-13.57 - 14.21)	-0.01 (-0.28 - 0.29)	

Fonte: extraído de Ref 4

Eficácia

Sobrevivência global

A mediana de sobrevivência global nos estudos GEOMETRY mono-1 e nNGM, foram, respetivamente, 21,19 (IC95% 14,85 a 23,26) e 11,7 meses (IC95% 8,74 a 23,62), com uma razão de riscos de 0,93 (IC95% 0,66 a 1,54).

Sobrevivência livre de progressão

A mediana de sobrevivência livre de progressão nos estudos GEOMETRY mono-1 e nNGM, foram, respetivamente, 5,49 (IC95% 5,42 a 5,59) e 7,00 meses (IC95% 4,96 a 9,23), com uma razão de riscos de 0,91 (IC95% 0,68 a 1,19).

Taxa de resposta global

Observou-se uma resposta global em 27/64 doentes (41,8%) no estudo GEOMETRY mono-1, e em 5/19 doentes (25,8%) no estudo nNGM (razão de chances 2,08; IC95% 0,91 a 3,72).

Tempo até à progressão no sistema nervoso central (SNS)

A mediana do tempo até à progressão no SNS, nos estudos GEOMETRY mono-1 e nNGM, foram, respetivamente, NA (IC95% NA a NA) e 6,24 meses (IC95% 6,24 a 6,24), com uma razão de riscos de <0,005 (IC95% <0,005 a <0,005).

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Descontinuaram tratamento por eventos adversos, 12/64 doentes (18,8%) no estudo GEOMETRY mono-1, e 4/19 doentes (19,1%) no estudo nNGM (razão de chances 0,99; IC95% 0,40 a 2,22).

Tempo até à descontinuação de tratamento por eventos adversos

A mediana do tempo até à descontinuação de tratamento por eventos adversos, nos estudos GEOMETRY mono-1 e nNGM, foram, respetivamente, NA (IC95% NA a NA) e 4,57 meses (IC95% 4,57 a 4,57), com uma razão de riscos de 0,89 (IC95% 0,43 a 1,95).

Hospitalização não planeada ou prolongada

Tiveram hospitalização não planeada ou prolongada, 25/64 doentes (38,7%) no estudo GEOMETRY mono-1, e 10/19 doentes (51,4%) no estudo nNGM (razão de chances 0,60; IC95% 0,31 a 1,18).

Tempo até hospitalização não planeada ou prolongada

A mediana do tempo até hospitalização não planeada ou prolongada, nos estudos GEOMETRY mono-1 e nNGM, foram, respetivamente, 29,47 (IC95% 29,47 a 29,47) e 8,57 meses (IC95% 6,97 a 9,36), com uma razão de riscos de 0,81 (IC95% 0,57 a 1,26).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de capmatinib foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, capmatinib não mostrou benefício adicional em relação ao comparador, em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Sobrevivência global

Na comparação entre capmatinib e comparador, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência global.

A mediana de sobrevivência global nos estudos GEOMETRY mono-1 e nNGM, foram, respetivamente, 21,19 (IC95% 14,85 a 23,26) e 11,7 meses (IC95% 8,74 a 23,62), com uma razão de riscos de 0,93 (IC95% 0,66 a 1,54).

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de capmatinib em comparação com comparador, em relação a sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

Na comparação entre capmatinib e comparador, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência livre de progressão.

A mediana de sobrevivência livre de progressão nos estudos GEOMETRY mono-1 e nNGM, foram, respetivamente, 5,49 (IC95% 5,42 a 5,59) e 7,00 meses (IC95% 4,96 a 9,23), com uma razão de riscos de 0,91 (IC95% 0,68 a 1,19).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de capmatinib em comparação com comparador, em relação a sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta

Na comparação entre capmatinib e comparador, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na taxa de resposta.

Observou-se uma resposta global em 27/64 doentes (41,8%) no estudo GEOMETRY mono-1, e em 5/19 doentes (25,8%) no estudo nNGM (razão de chances 2,08; IC95% 0,91 a 3,72).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de capmatinib em comparação com comparador, em relação a taxa de resposta.

Qualidade de vida

Não foram reportados dados de qualidade de vida.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de capmatinib em comparação com comparador, em relação a qualidade de vida.

Eventos adversos

Não foram reportados dados comparativos de eventos adversos.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de capmatinib em comparação com comparador, em relação a eventos adversos.

Eventos adversos grau 3 ou 4

Não foram reportados dados comparativos de eventos adversos de grau 3 ou 4.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de capmatinib em comparação com comparador, em relação a eventos adversos de grau 3 ou 4.

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Na comparação entre capmatinib e comparador, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos, 12/64 doentes (18,8%) no estudo GEOMETRY mono-1, e 4/19 doentes (19,1%) no estudo nNGM (razão de chances 0,99; IC95% 0,40 a 2,22).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de capmatinib em comparação com comparador, em relação a descontinuação do tratamento por eventos adversos.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Não foram reportados dados comparativos de mortalidade relacionada com o tratamento.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de capmatinib em comparação com comparador, em relação a mortalidade relacionada com eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

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

A certeza da evidência foi classificada como baixa para todas as medidas de resultado por se tratar de uma comparação indireta ajustada não ancorada (ver limitações nos parágrafos 9.7 a 9.12).

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício adicional de capmatinib “*como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, com alterações que levam ao skipping do exão 14 (METex14) do gene do fator de transição epitélio-mesenquimal, que requerem terapêutica sistémica após tratamento prévio com imunoterapia e/ou quimioterapia baseada em platina*”.

Os critérios de avaliação definidos previam a avaliação do benefício adicional de capmatinib numa única população (doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células avançado, com alterações que levam ao *skipping* do exão 14 após tratamento prévio com imunoterapia e/ou quimioterapia baseada em platina, e que não apresentem mutações EGFR ou ALK), em que a intervenção era capmatinib, e os comparadores eram docetaxel, pemetrexedo, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, nintedanib + docetaxel, e/ou duplete de platina.

O TAIM submeteu o CSR do estudo CINC280A2201 (GEOMETRY MONO-1). O estudo CINC280A2201 (GEOMETRY MONO-1) foi um estudo multicêntrico, de fase 2, de braço único, aberto, que teve várias coortes (7 coortes), das quais três são relevantes para esta avaliação (na população de interesse, ou seja, em segunda ou terceira linha de tratamento, são as coortes 1a, 4 e 6, posteriormente designadas no estudo RECAP coortes c, d, e), tendo avaliado o efeito do tratamento com capmatinib, numa população de doentes com mais de 18 anos, com carcinoma do pulmão de não pequenas células estadio IIIB ou IV, com EGFR *wild type*, com desregulação do gene do fator de Transição Mesenquimatosa Epitelial (MET) (amplificação/sobreexpressão), que tinham recebido uma ou duas linhas de tratamento sistémico para doença avançada ou metastática, e avaliou a taxa de resposta global. Este estudo, isoladamente, por ser de braço único, e não informar nenhuma das comparações definidas na matriz de avaliação, foi considerado não relevante para a presente avaliação.

Como o estudo CINC280A2201 (GEOMETRY MONO-1) foi um estudo de fase 2, de braço único, o TAIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura procurando identificar estudos sobre o tratamento do cancro do pulmão de não pequenas células, avançado ou metastático, com alterações que levam ao *skipping* do exão 14 (METex14) do gene do fator de transição epitélio-mesenquimal, em doentes não previamente tratados (primeira linha) e em doentes tratados (segunda linha e posteriores). A RSL identificou oito estudos em doentes com mutação cMET, todos estudos de braço único ou incluindo

várias coortes tratadas com o mesmo fármaco: três estudos de capmatinib (GEOMETRY mono-1, Daggogo-Jack et al 2021, Schuler et al 2020), dois estudos de crizotinib (AcSé, PROFILE 1001), um estudo de tepotinib (VISION), sendo os restantes dois estudos (Ryder et al 2021, Kolaei et al 2022), estudos retrospectivos que avaliavam diferentes classes de tratamentos (quimioterapia, inibidores MET, imunoterapia). Os estudos de Daggogo-Jack et al 2021, e AcSé incluíam apenas doentes previamente tratados para doença avançada ou metastática (ambos os estudos incluíam doentes tratados com uma linha prévia, duas linhas prévias, e mais de duas linhas prévias); os restantes seis estudos incluíam doentes naïves e doentes previamente tratados para doença avançada ou metastática, sendo que estes estudos incluíam alguns doentes previamente tratados com mais de duas linhas de tratamento.

O TAIM concluiu que com esta evidência não era possível efetuar uma comparação entre capmatinib e os comparadores selecionados, na população de interesse, e que seria necessário realizar um estudo com dados da vida real. Concordou-se com esta conclusão.

O TAIM submete depois o estudo RECAP, um estudo que compara as coortes c,d,e agregadas (segunda linha de tratamento) do estudo GEOMETRY mono-1, com dados de vida real de uma base de dados alemã (*National Network Genomic Medicine [nNGM] Lung Cancer*), utilizando uma comparação indireta ajustada, não ancorada, entre estes dois estudos de braço único.

Em primeiro lugar, importa avaliar se o método de comparação indireta utilizado pode ser considerado aceitável no contexto da presente avaliação. Dado o elevado potencial de viés, a utilização de métodos de ajustamento de populações para incluir dados de estudos não comparativos (só com um braço), não é recomendada exceto em situações excecionais que devem ser detalhadamente justificadas.

Contudo, em situações excecionais pode ser necessário, por falta de estudos aleatorizados, utilizar métodos não padrão para fazer comparações indiretas. Estas situações excecionais incluem as seguintes situações:

- Doenças raras, definidas por uma prevalência inferior a cinco em 10 000 pessoas, em que não existam alternativas terapêuticas, ou em que o efeito dessas alternativas é não provado ou incerto, ou em que o tratamento incluí medicamentos de uso bem estabelecido.
- Doenças ultra-raras, definidas como uma doença com uma prevalência menor ou igual a um doente por 100.000 pessoas.

Assim, a primeira questão que se coloca é a de saber se a população da indicação em avaliação se enquadra em alguma das situações descritas anteriormente.

A prevalência estimada do cancro do pulmão em Portugal, num período de 5 anos, é de 5.304 casos. Cerca de 80% a 85% dos cancros do pulmão são de células não-pequenas (CPCNP). Nalguns CPCNP encontram-se alterações do exão de Transição Mesenquimatosa Epitelial (MET). MET é um recetor de cinase de tirosina para fator de crescimento de hepatócito. As alterações do MET incluem mutações do exão14 do gene MET (METex14) (em 3% dos adenocarcinomas e até 20% relativamente à forma rara sarcomatoide), e amplificação genética MET (em 2 a 4 % do CPNPC e 5 a 20% dos tumores com mutação do EGFR que adquiriram resistência aos inibidores de EGFR). Assim, esta doença poderia ser enquadrada na definição de doenças raras. Discutiu-se esta questão e considerou-se ser aceitável utilizar o método de comparação indireta selecionado pelo TAIM.

Contudo, o estudo com as comparações indiretas apresenta importantes limitações.

Este tipo de análise (comparações indiretas ajustadas não ancoradas) utiliza métodos e pressupostos que representam um desvio em relação aos métodos tipicamente usados na avaliação farmacoterapêutica, pelo que devem ser consideradas de menor credibilidade do que a meta-análise (simples ou em rede) baseada em estudos aleatorizados sem evidência de modificadores de efeito. Uma comparação não ancorada assume que o efeito absoluto da intervenção pode ser previsto com base nas características da população, ou seja pressupõe que todas as variáveis prognósticas e modificadoras de efeito são incluídas no modelo de previsão. Este pressuposto é praticamente impossível de se verificar. A falha deste pressuposto implica um nível de viés nas comparações efetuadas de difícil quantificação. Quando medidas de efeito baseadas em comparações não ancoradas são usadas, é necessário demonstrar a dimensão de erro plausível devido à falta de inclusão de variáveis no ajustamento, no efeito relativo estimado. Observou-se que não só esta demonstração não foi feita pelo TAIM, como não foram incluídas no modelo as variáveis modificadoras de efeito.

O estudo RECAP foi uma comparação indireta, ajustada (usando *propensity score matching*), não ancorada, usando dados individuais dos doentes, entre dois estudos de braço único, um estudo prospetivo (GEOMETRY mono-1) e um estudo retrospectivo (nNGM), e avaliou a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta global, tempo até à progressão da doença no sistema nervoso central, descontinuação de tratamento por eventos adversos, hospitalizações

prolongadas ou não planeadas, e hospitalizações prolongadas ou não planeadas ou morte. Os doentes do estudo GEOMETRY mono-1 receberam capmatinib, na dose de 400 mg duas vezes por dia. Os doentes do estudo nNGM que tinham recebido em primeira linha tratamento com PD1/PD-L1 (coorte c), receberam carboplatina mais nab-paclitaxel, carboplatina mais citostáticos de terceira geração (vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexedo), ou cisplatina mais citostáticos de terceira geração. Os doentes do estudo nNGM que tinham recebido em primeira linha tratamento com quimioterapia citotóxica (coorte d), receberam docetaxel, pemetrexedo, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, ou docetaxel mais nintedanib. Os doentes do estudo nNGM que tinham recebido em primeira linha tratamento com PD1/PD-L1 mais quimioterapia baseada em platina (coorte e), receberam afatinib, pemetrexedo, erlotinib, docetaxel, docetaxel mais ramucirumab, ou docetaxel mais nintedanib. Estes comparadores, embora não coincidam com os comparadores selecionados na matriz de avaliação, foram considerados aceitáveis.

O TAIM estratificou os doentes incluídos em 4 subpopulações, de acordo com as definições do gBA: coortes a+b, doentes naíves em primeira linha de tratamento; coorte c, população tratada em segunda linha, após tratamento com PD1/PD-L1; corte d, população tratada em segunda linha, após tratamento com quimioterapia citotóxica; coorte e, população tratada em segunda linha, após tratamento com PD1/PD-L1 mais quimioterapia baseada em platina. Estas subpopulações não correspondem à matriz de avaliação portuguesa. Contudo, como o TAIM apresenta os resultados agrupados das coortes c, d, e, estes dados foram considerados relevantes para esta avaliação. Os doentes tratados em terceira linha e linhas subsequentes foram excluídos segundo o TAIM, por o número de doentes esperados serem demasiado baixos. De acordo com o TAIM, para as análises de eficácia foi utilizada a população que recebeu pelo menos uma dose da medicação de estudo, que incluía 102 doentes (81 doentes no grupo capmatinib, e 21 doentes no grupo controlo. Foi usado o método de imputação múltipla para substituir os valores em falta. O pequeno número de doentes incluídos no grupo comparador, reduz marcadamente a confiança nas estimativas de efeito. Adicionalmente, a natureza retrospectiva do estudo aumenta de forma substancial o risco de viés de seleção.

Foi feito um ajustamento (usando *propensity score matching*) para as seguintes covariáveis: idade (<65 vs. ≥65 anos), estado fumador (fumador atual vs ex fumador vs. nunca fumou), estadio-T T4 (sim vs. não), estadio N (sim vs. não), estadio M (metástases torácicas vs. metástases extra-torácicas vs. sem metástases), metástases cerebrais (sim vs. não), metástases hepáticas (sim vs. não), histologia (carcinoma células escamosas vs. adenocarcinoma vs. outro), e resposta à primeira linha de tratamento

(progressão vs. não progressão). De acordo com o TAIM estas variáveis foram identificadas como confundidoras por uma revisão sistemática e um painel de peritos. Não existe qualquer referência a identificação de variáveis modificadoras de efeito. O estudo RECAP utilizou dados individuais de doentes do estudo GEOMETRY mono-1, que apresentavam alterações que levam ao *skipping* do exão 14 (METex14), tratados em segunda linha, incluídos nas coortes 4 e 6.

Em termos de eficácia comparativa, capmatinib não mostrou benefício adicional em relação ao comparador, em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação e, nomeadamente, em relação a sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Na comparação entre capmatinib e comparador, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência global. A mediana de sobrevivência global nos estudos GEOMETRY mono-1 e nNGM, foram, respetivamente, 21,19 (IC95% 14,85 a 23,26) e 11,7 meses (IC95% 8,74 a 23,62), com uma razão de riscos de 0,93 (IC95% 0,66 a 1,54).

Na comparação entre capmatinib e comparador, também não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência livre de progressão. A mediana de sobrevivência livre de progressão nos estudos GEOMETRY mono-1 e nNGM, foram, respetivamente, 5,49 (IC95% 5,42 a 5,59) e 7,00 meses (IC95% 4,96 a 9,23), com uma razão de riscos de 0,91 (IC95% 0,68 a 1,19).

Não foram reportados dados comparativos de qualidade de vida.

Não foram reportados dados comparativos de eventos adversos, ou de eventos adversos de grau 3 ou 4.

Na comparação entre capmatinib e comparador, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na descontinuação de tratamento por eventos adversos. Descontinuaram tratamento por eventos adversos, 12/64 doentes (18,8%) no estudo GEOMETRY mono-1, e 4/19 doentes (19,1%) no estudo nNGM (razão de chances 0,99; IC95% 0,40 a 2,22).

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de capmatinib “*como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, com alterações que levam ao skipping do exão 14 (METex14) do gene do fator de transição epitélio-mesenquimal, que requerem terapêutica sistémica após tratamento prévio com imunoterapia e/ou quimioterapia baseada em platina*”.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de capmatinib em relação ao comparador (docetaxel, pemetrexedo, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, nintedanib + docetaxel, e/ou duplete de platina). Recomendando-se que capmatinib não seja financiado nesta indicação.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Uma comparação indireta, ajustada (usando *propensity score matching*), não ancorada, usando dados individuais dos doentes, entre dois estudos de braço único, um estudo prospetivo (GEOMETRY mono-1) e um estudo retrospectivo (nNGM), não mostrou benefício adicional de capmatinib em relação ao comparador, em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.
- Na comparação entre capmatinib e comparador, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência global. A mediana de sobrevivência global nos estudos GEOMETRY mono-1 e nNGM, foram, respetivamente, 21,19 (IC95% 14,85 a 23,26) e 11,7 meses (IC95% 8,74 a 23,62), com uma razão de riscos de 0,93 (IC95% 0,66 a 1,54).
- Na comparação entre capmatinib e comparador, também não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência livre de progressão. A mediana de sobrevivência livre de progressão nos estudos GEOMETRY mono-1 e nNGM, foram, respetivamente, 5,49 (IC95% 5,42 a 5,59) e 7,00 meses (IC95% 4,96 a 9,23), com uma razão de riscos de 0,91 (IC95% 0,68 a 1,19).

- Não foram reportados dados comparativos de qualidade de vida.

10. Conclusões

O medicamento Tabrecta (capmatinib) indicado em monoterapia no tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, com alterações que levam ao *skipping* do exão 14 (METex14) do gene do fator de transição epitélio-mesenquimal, que requerem terapêutica sistémica após tratamento prévio com imunoterapia e/ou quimioterapia baseada em platina", não demonstrou Valor Terapêutico Acrescentado (VTA) face aos comparadores definidos na matriz de avaliação, pelo que se recomenda que não seja financiado nesta indicação. Deste modo, as entidades tuteladas pelo membro do Governo responsável pela área da saúde, não poderão proceder à aquisição deste medicamento nos termos do disposto no artigo 25.º, n.º 11 do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua atual redação, para efeitos de utilização na indicação indeferida.

11. Referências bibliográficas

Relatório Farmacoterapêutico. Capmatinib. INFARMED I.P. Versão 1.0. 11/04/2023

Clinical Study Report. Study CINC280A2201. A Phase II, multicenter study of oral cMET inhibitor INC280 in adult subjects with EGFR wild-type (wt), advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC). Data cutoff date 18-Sep-2020

Systematic Literature Review. Advanced/metastatic MET exon 14 non-small cell lung cancer (NSCLC) in treatment-naïve (1L) and pretreated (≥2L) patient populations. February 2022

RECAP Study Report. Retrospective chart review and historical comparison of capmatinib vs. standard of care for German adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC harboring METex14 mutations. 5 September 2022