

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

LUMYKRAS (SOTORASIB)

Tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com KRAS G12C mutado e que tenham progredido após, pelo menos, uma linha de terapêutica sistémica prévia

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

05/07/2024

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 28/06/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Sotorasib

Nome do medicamento: Lumykras

Apresentação:

Sotorasib – 240 Unidades, comprimido revestido por película, 120 mg, registo n.º 5832027

Titular da AIM: Amgen Europe, B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA: O medicamento Lumykras (Sotorasib) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público em *monoterapia no tratamento de doentes com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com KRAS G12C mutado e que tenham progredido após, pelo menos, uma linha de terapêutica sistémica prévia.*

Face ao comparador docetaxel, o medicamento sotorasib não demonstrou valor terapêutico acrescentado.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Os dados provenientes da análise interina do ensaio clínico de fase III CodeBreaK 200 não mostraram diferença na sobrevivência global entre grupos de tratamento, tendo-se observado uma diferença na sobrevivência livre de progressão de 1.1 mês relativamente à alternativa comparadora docetaxel (HR 0.66 [95%CI: 0.51, 0.86], valor-p=0.002), com melhoria na avaliação de progressão aos 12 meses (24.8% vs 10.1%) e taxa de resposta objetiva (28.1% [95%CI: 21.5, 35.4] vs 13.2% [95%CI: 8.6, 19.2]).
- Sotorasib mostrou um perfil de segurança semelhante a docetaxel.
- Não existem dados que permitam comparar sotorasib e qualquer uma das restantes alternativas comparadoras indicadas na matriz de avaliação.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

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

Globalmente, apenas 18% dos doentes estarão vivos 5 anos ou mais após o diagnóstico da doença. A maioria dos doentes são diagnosticados em estadios avançados (não curáveis), pelo que os números de incidência e mortalidade são muito semelhantes. O cancro do pulmão é diagnosticado sobretudo após os 65 anos de idade, sendo a idade mediana de diagnóstico próxima dos 70 anos.

O tabaco é ainda o principal fator de risco, causando 85 a 90% dos casos de cancro do pulmão. Em países que implementaram medidas anti-tabágicas eficazes, a incidência de novos casos de cancro do pulmão está a diminuir sobretudo no sexo masculino (assistindo-se a uma diminuição da incidência do carcinoma de tipo escamoso) e atingiu um planalto nas mulheres; embora tal não aconteça nalguns países da Europa do Sul.

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

A ativação de mutações virais de ratos do sarcoma Kirsten (KRAS) é encontrada em 25 a 30% de CPNPC não-escamosas, representando o alvo mais prevalente no CPNPC. Os CPNPC KRAS mutado constituem um grupo molecularmente diversificado e clinicamente heterogéneo. Entre todas as mutações KRAS, a variação mono-nucleótido KRAS p.G12C, com glicina substituída por cisteína no codão 12, é a variante mais frequente, com uma prevalência de aproximadamente 7 a 12 % no CPNPC ,13% em adenocarcinomas.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

LUMYCRAS (sotorasib) é um é um inibidor covalente e irreversível da cisteína do KRAS G12C. A inativação do KRAS G12C pelo sotorasib bloqueia a sinalização, inibe o crescimento e promove a apoptose selectiva em tumores portadores do KRAS G12C, com mínima atividade detectável fora deste alvo.

Trata-se, à data, do único inibidor do KRAS G12C aprovado pela Agência Europeia do Medicamento, na posologia: 960 mg/dia PO, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável

À medida que a biologia do cancro do pulmão foi sendo conhecida, foram sendo desenvolvidos novos fármacos que atuam em componentes específicos do cancro. Estes fármacos constituem as denominadas terapêuticas biológicas ou dirigidas. Os tratamentos dirigidos têm por base moléculas criadas para evitar o desenvolvimento e proliferação das células cancerosas. Os biomarcadores mais úteis para predizer a eficácia de um tratamento dirigido são as alterações genómicas somáticas, chamadas de mutações condutoras. Estas mutações iniciam o processo oncogénico e ativam vias de sinalização de que o tumor necessita para sobreviver. Ao bloquear esta sinalização pode-se induzir a apoptose e a regressão tumoral. Este é o enquadramento para o uso dos inibidores da tirosinacina no CPNPC avançado, com KRAS G12C mutado, terapêuticas orais e com possibilidade de uso sequencial após quimioterapia ou imunoterapia.

Em caso de progressão, a segunda linha de tratamento para o CPNPC avançado consiste em monoterapia com docetaxel, ou com pemetrexedo ou associação docetaxel + nitendaniib, ou inibidores de PD-L1 como o nivolumab, pembrolizumab ou atezolizumab, os quais se descrevem de seguida

O docetaxel é um agente antineoplásico que atua promovendo a agregação da tubulina em microtúbulos estáveis e inibindo a sua dissociação, o que conduz a uma marcada redução de tubulina livre. Posologia: 75 mg/m² IV, 21/21 dias; até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O nintedanib é um inibidor triplo da angiocinase que bloqueia a atividade da cinase nos recetores do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFR 1-3), nos recetores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR α e β) e nos recetores do fator de crescimento de fibroblastos 12 (FGFR 1-3). A terapêutica é feita em combinação com docetaxel. Posologia: Nintedanib: 200 mg PO 12/12h 20/21d

[não pode ser tomado dia 1]; docetaxel: 75 mg/m² IV, 21/21 dias; até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Permetrexedo é um Agente antineoplásico antifolato com afinidade para vários alvos enzimáticos que atua causando a disrupção de processos metabólicos vitais folato-dependentes que são essenciais para a replicação celular. Posologia: 500 mg/m² IV, 21/21 dias, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Nivolumab é um anticorpo monoclonal humano de imunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb), que se liga aos recetores de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia as interações com PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é um regulador negativo da atividade das células T que demonstrou estar envolvido no controlo das respostas imunitárias das células T.

Adequação das apresentações à posologia¹

Não aplicável.

Horizonte temporal¹

Prevê-se um horizonte temporal de 5 anos, tendo em conta a sobrevivência livre de progressão estimada de 18 meses, com possível sobrevivência global superior.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

As mais recentes estimativas da incidência de casos de cancro do pulmão em Portugal, emitidas pela IARC, apontam para um total de 5.415 novos diagnósticos no ano de 2020.

Considerando que o CPNPC corresponde a cerca de 85,0% dos casos de cancro do pulmão, é possível concluir que existam cerca de 4.603 novos casos de CPNPC diagnosticados anualmente em Portugal.

Contudo, apenas recentemente, foi possível avaliar de forma robusta a prevalência da mutação p.G12C em doentes com CPNPC. Para tal, é necessário recorrer aos dados do registo AACR GENIE, um registo internacional com informação de 19 dos principais centros de tratamento de cancro no mundo. Neste

registo constavam um total de 13.243 doentes com CPNPC, dos quais 29,0% (n=3838) apresentavam uma mutação KRAS e 12,1% (n=1604), apresentavam especificamente a mutação KRAS p.G12C.

Aplicando este valor à realizada portuguesa, é possível concluir que, dos 4.603 casos de CPNPC diagnosticados anualmente, 557 (12,1%) serão KRAS p.G12C positivo.

Utilizando os dados nacionais do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, referentes ao período entre 2012 e 2016, 82,7% dos doentes com informação referente ao estágio foram diagnosticados em estádios avançados (III/IV) de CPNPC.

Aplicando este filtro adicional à estimativa anterior, concluímos que, anualmente, serão diagnosticados em Portugal cerca de 462 doentes com CPNPC KRAS p.G12C positivo em estádios avançados.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Sotorasib “para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com KRAS G12C mutado e que tenham progredido após, pelo menos, uma linha de terapêutica sistémica prévia”

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

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

| | | | |
|--|-----------|---------------------------------------|---|
| Adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com KRAS G12C mutado e | Sotorasib | docetaxel, docetaxel +nintedanib * | Utilizado habitualmente na prática clínica; Está validado para a respetiva indicação/população por |
|--|-----------|---------------------------------------|---|

| | | | |
|--|--|--|---|
| que tenham progredido após, pelo menos, uma linha de terapêutica sistêmica prévia. | | pemetrexedo** nivolumab pembrolizumab*** atezolizumab duplete de platina | evidência científica em relação à sua eficácia e segurança; Tem decisão de financiamento, comercializados e com consumos reportados; |
|--|--|--|---|

*Adenocarcinoma; ** Se histologia não predominantemente escamosa; *** Tumores que expressam PD-L1 com um TPS ≥1%

Termos de comparação¹

Tabela 2: Termos de comparação¹

| | | |
|----------------------|--------------------------|--|
| Termos de comparação | Medicamento em avaliação | Sotorasib, 960 mg/dia PO, (oito comprimidos de 120 mg) uma vez por dia, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. No ensaio CODE BREAK 200, no grupo do sotorasib, a duração mediana do tratamento foi de 19,86 (0,4, 101,3) semanas administradas em 7,0 (1, 34) ciclos, e a intensidade relativa da dose foi de 100%. |
|----------------------|--------------------------|--|

| | | |
|---|--------------------------|--|
| | Medicamento comparador | <p>Docetaxel: 75 mg/m² IV, 21/21 dias; até progressão da doença ou toxicidade inaceitável</p> <p>No ensaio CODE BREAK 200, no grupo do docetaxel, a duração mediana do tratamento foi de 12,0 (3,0, 101,0) semanas administradas em 4,0 (1, 33) ciclos, e a intensidade relativa da dose foi de 94,8%.</p> <p>. Docetaxel +nintedanib: Nintedanib 200 mg PO 12/12h 20/21d [não pode ser tomado dia 1]; docetaxel: 75 mg/m² IV, 21/21 dias; até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.</p> <p>. Pemetrexedo: 500 mg/m² IV, 21/21 dias, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável</p> <p>. Nivolumab: 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos até progressão da doença ou toxicidade inaceitável</p> <p>. Pembrolizumab: 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas, administrada por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos.</p> <p>. Atezolizumab: 840 mg a cada 2 semanas ou 1200 mg a cada 3 semanas ou 1680 mg a cada 4 semanas, até perda do benefício clínico ou toxicidade não controlável</p> <p>. Dupleto de platina: Cisplatina 80mg/m² ou Carboplatina 5AUC D1 + Gemcitabina 1250mg/m² D1,8 EV cada 21 dias ou Vinorelbina 25mg/m² D1 e 8ev cada 21 dias (CPNPC escamoso); Cisplatina 80mg/m² ou Carboplatina 5AUC D1 + Pemetrexedo 500mg/m² cada 21d ou Vinorelbina 25mg/m² D1 e 8ev cada 21 dias (CPNPC não escamoso)</p> |
| Outros elementos a considerar na comparação | Medicamento em avaliação | <p>Dispensado pela farmácia hospitalar.</p> <p>Consultar também Portaria n.º 234/2015 - Diário da República n.º 153/2015, Série I de 2015-08-07</p> |
| | Medicamento comparador | <p>Administração em hospital de dia exigindo deslocação à instituição hospitalar e exige a administração de corticosteroides e/ou anti-eméticos de acordo com protocolo nos ciclos com quimioterapia.</p> <p>Consultar também Portaria n.º 234/2015 - Diário da República n.º 153/2015, Série I de 2015-08-07</p> |

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 “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

| Medidas de avaliação | Pontuação* | Classificação da importância das medidas* |
|--|------------|---|
| Medidas de eficácia | | |
| Sobrevivência global | 9 | Crítica |
| Sobrevivência livre de progressão | 6 | Importante |
| Taxa de resposta | 5 | Importante |
| Qualidade de vida | 9 | Crítica |
| Medidas de Segurança | | |
| 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

O TAIM submeteu um estudo multicêntrico, aberto, de braço único de fase I/II, em curso (estudo CodeBreak 100), uma revisão sistemática da literatura, um estudo de comparação indirecta de sotorasib com docetaxel, e um ensaio clínico fase 3 para comparação de AMG 510 com docetaxel em doentes com CPNPC com mutação KRAS p.G12C (estudo CodeBreak 200). Todos os estudos foram considerados relevantes para a presente avaliação, nomeadamente os estudos CodeBreak 100 e 200 para dados de

segurança e os dados do estudo de comparação indireta e do ensaio CodeBreak 200 para análise de eficácia comparada.

Estudo CodeBreaK 100²

O estudo CodeBreaK 100 é um estudo multicêntrico, aberto, de braço único de fase I / II, ainda a decorrer. O estudo de fase II teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de sotorasib, como monoterapia, no tratamento de doentes com CPNPC avançado com KRAS p.G12C positivo previamente tratados com pelo menos uma terapêutica sistémica.

Os critérios de inclusão foram doentes adultos (idade igual ou superior a 18 anos) com diagnóstico de CPNPC KRAS p.G12C positivo, em estágio avançado ou metastático (III-IV); ECOG PS de 0 ou 1; progressão da doença após um tratamento prévio com: agentes anti-PD-1 ou PD-L1, em monoterapia ou em combinação com quimioterapia à base de platina, ou quimioterapia à base de platina.

Os principais critérios de exclusão foram: número de linhas de tratamento prévio superior a três, a presença de metástases cerebrais ativas.

Os doentes foram alocados para um braço único de tratamento com sotorasib, numa dose diária de 960 mg. Este tratamento foi mantido até progressão de doença, desenvolvimento de toxicidade intolerável ou retirada de consentimento.

O indicador primário de eficácia foi a taxa de resposta objetiva (TRO). Foram avaliados como indicadores secundários a duração de resposta (DR); controlo da doença (CD); tempo até à resposta; Sobrevida Livre de Progressão (SLP); Sobrevida Global (SG).

A segurança, foi avaliada com taxa de Efeitos Adversos (EA) baseada na versão 5 da Common Terminology Criteria for Adverse Events. O estudo contemplou a análise exploratória de QoL, através dos questionários European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life questionnaire (EORTC QLQ-C30), Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (EORTC QLQ LC13) e da escala visual analógica (VAS) do Euroqol 5- Dimension 5-Level (EQ-5D-5L).

Para os indicadores de eficácia relacionados com a resposta ao tratamento, foi considerada a população com pelo menos uma dose de tratamento com sotorasib e com pelo menos uma lesão identificada na avaliação inicial do estudo. Os indicadores de SG e de segurança foram avaliados em todos os doentes com pelo menos uma dose de tratamento com sotorasib. Um comité com ocultação (blinded) e independente de avaliadores monitorizou o estudo para a eficácia.

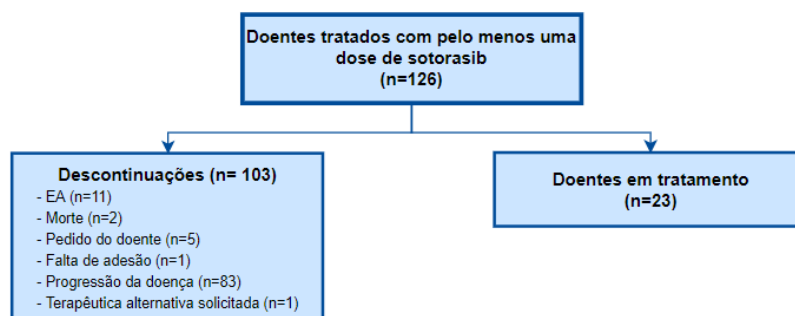
Foi planeada a inclusão de 105 doentes na fase II do estudo CodeBreak 100, para obter um poder de 90% na deteção de uma resposta objetiva (indicador primário) superior a 23%, com um nível de significância a 5%. Este valor pré-especificado de 23% foi retirado da resposta objetiva observada no braço de tratamento com ramucirumab, em combinação com docetaxel, no estudo de fase III REVEL.

O estudo foi monitorizado para a futilidade com análises realizadas de forma contínua com a utilização da probabilidade preditiva bayesiana, começando depois de 25 doentes completarem 7 semanas do ensaio e ocorrerem após cada 10 doentes adicionais poderem ser avaliados para resposta após completar pelo menos 7 semanas do ensaio. O critério para continuação era pelo menos 80% de probabilidade de que a verdadeira taxa de resposta excedesse o referencial e para suspensão se a probabilidade de atingir o objetivo fosse inferior a 5%.

A resposta foi elaborada em frequência e percentagens, os intervalos de confiança foram 95% calculados pelo método Clopper-Pearson. Os intervalos para os objetivos SG e SLP foram resumidos com a utilização das estimativas Kaplan-Meier e intervalos de confiança de 95%.

O diagrama que descreve o fluxo de doentes no estudo CodeBreak 100 é apresentado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma descritivo do estudo CodeBreaK 100 (adaptado de Skoulidis et al. 2021). EA: eventos adversos



No que diz respeito aos resultados, foram considerados os dados de segurança, cuja descrição se segue.

Em relação à Mortalidade relacionada com o medicamento, no total, 20 (15,9%) doentes apresentaram EA que levaram à sua morte. Contudo, em nenhum dos casos foi estabelecida uma relação de causalidade com o tratamento.

Para a Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade foram consideradas as descontinuações da terapêutica devido a EA emergentes do tratamento, que ocorreram em 11 (8,7%) doentes, mas apenas 9 (7,1%) doentes descontinuaram por EA considerados relacionados com o tratamento.

Ocorreram um total de 57 (45,3%) casos de EA de grau 3 (42,1%) ou quatro (3,2%). No entanto, apenas em 20 (15,9%) e 1 (0,8%) dos doentes com pelo menos um EA de grau três ou quatro, respetivamente, foi estabelecida uma relação de causalidade com o tratamento [22, 23].

Sobre a taxa de eventos adversos global, dos doentes tratados com sotorasib, 99,2% (n=125) experienciaram EA. Contudo, apenas 69,8% (n=88) dos doentes reportaram EA relacionados com o sotorasib, a maioria dos quais foram de grau um ou dois (n=62; 70,5%).

Os EA de qualquer grau mais reportados foram diarreia (50,8%), náuseas (31,0%), fadiga (25,4%), artralgia (21,4%), aumento do aspartato aminotransferase (AST) (21,4%) e aumento na concentração da alanina aminotransferase (ALT) (20,6%).

Revisão sistemática da literatura e estudo de comparação indirecta^{3,4}

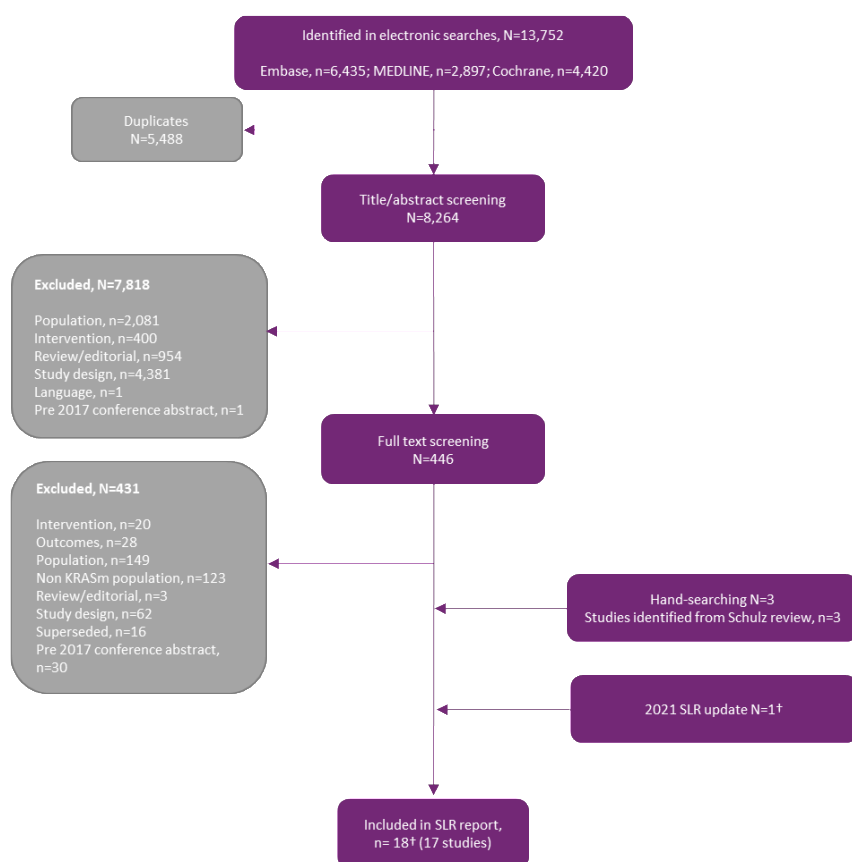
Foram realizadas duas RSL com o objetivo de identificar todos os ensaios clínicos que avaliaram terapêuticas aprovadas na Europa e Estados Unidos (excluindo terapêuticas dirigidas a mutações) em doentes com CPNPC avançado KRAS G12C mutado previamente tratados.

A RSL incluiu Ensaios controlados aleatórios (fase II - IV) de adultos (18 anos) com NSCLC localmente avançados e irresecáveis ou metastizados (fase IIIB-IV) que receberam pelo menos 1 terapêutica sistémica prévia foram elegíveis para inclusão. Os resultados dos estudos incluem a sobrevivência (incluindo a sobrevivência global (OS), a sobrevivência sem progressão (PFS) e a sobrevivência sem eventos (EFS), o tempo de progressão (TTP), o tempo para o próximo tratamento (TTNT), as taxas de resposta, a taxa de controlo da doença, a duração do tratamento e os acontecimentos adversos. Os estudos foram identificados através da pesquisa de bases de dados eletrónicas, listas de referência de artigos relevantes, processos de conferências e outras fontes suplementares.

A RSL cumpriu as diretrizes publicadas emitidas pela Cochrane Collaboration e pelo Centre for Reviews & Dissemination (CRD; York, Reino Unido) e estava em conformidade com os requisitos metodológicos do Instituto Nacional de Saúde e Excelência em Cuidados de Saúde (NICE), Reino Unido, dos Itens de Relato Preferidos para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA) e das Normas e Declarações Consolidadas de Ensaios (CONSORT).

O fluxo de publicações incluídas e excluídas da revisão sistemática é apresentado na Figura 2.

Figura 2. O fluxo de publicações incluídas e excluídas da revisão sistemática



† The publication identified in the 2021 update search, superseded a conference abstract identified in the original search, therefore total included studies are less than the total of the original and update search.

Dos 17 estudos únicos identificados, oito não incluíam docetaxel como um braço de tratamento e nove não apresentavam a informação necessária, nomeadamente as curvas Kaplan-Meier na população de interesse, para realizar uma comparação indireta não ancorada, através da metodologia MAIC. Assim, apenas o estudo SELECT-1 preencheu os requisitos necessários para a realização de uma comparação indireta entre docetaxel e sotorasib, na população de doentes com KRAS positivo.

No entanto, nenhum dos estudos cumpriu os requisitos necessários para realização de uma comparação indirecta através de MAIC não ancorada, dos comparadores contemplados na proposta inicial de avaliação (docetaxel + nitendaniib; pemetrexedo; nivolumab; pembrolizumab; atezolizumab; dupletos de platina) face a sotorasib (CodeBreak 100). Os principais motivos identificados foram ausência de comparadores adicionais de interesse (76,5%, n=13); ausência de informação crucial para a realização da MAIC na população de interesse (KRAS G12C), ou na população alargada de KRAS mutado (23,5%, n=4)

Assim, a única comparação indireta viável em doentes com CPNPC avançado KRAS ou KRAS G12C mutado, previamente tratados, foi a de sotorasib versus docetaxel, baseada nos resultados do estudo CodeBreak 100 (sotarasib) e SELECT-1 (docetaxel).

No que diz respeito aos critérios de seleção dos doentes, é de referir que o estudo CodeBreak 100 incluiu doentes KRAS p.G12C positivo, enquanto que o SELECT-1 incluiu doentes KRAS positivo (com ou sem p.G12C). No entanto, considera-se à luz dos dados atuais não ser expectável que esta diferença de população represente um fator de prognóstico ou modificador de efeito relevante para docetaxel.

Os dois estudos permitiram a inclusão de doentes com tratamento prévio. No entanto, no estudo SELECT-1 foi limitado apenas a um tratamento prévio, em contraste com o estudo CodeBreak 100, que permitiu até três linhas de tratamento prévio. Acresce que os doentes do estudo SELECT-1 não receberam tratamento prévio com imunoterapia, ao contrário do verificado na maioria dos doentes do estudo CodeBreak 100.

Estes dois fatores poderão estar associados a um viés na comparação, sendo razoável assumir ser mais provável que favorecesse docetaxel.

No que diz respeito à avaliação da PFS nos dois estudos esta seguiu os critérios da versão 1.1 do RECIST, contudo, no estudo CodeBreak 100 este indicador foi avaliado por uma comissão ocultada e independente de avaliadores, e como análise complementar, pelos investigadores. Por outro lado, no estudo SELECT-1, este indicador foi apenas avaliado pelos investigadores.

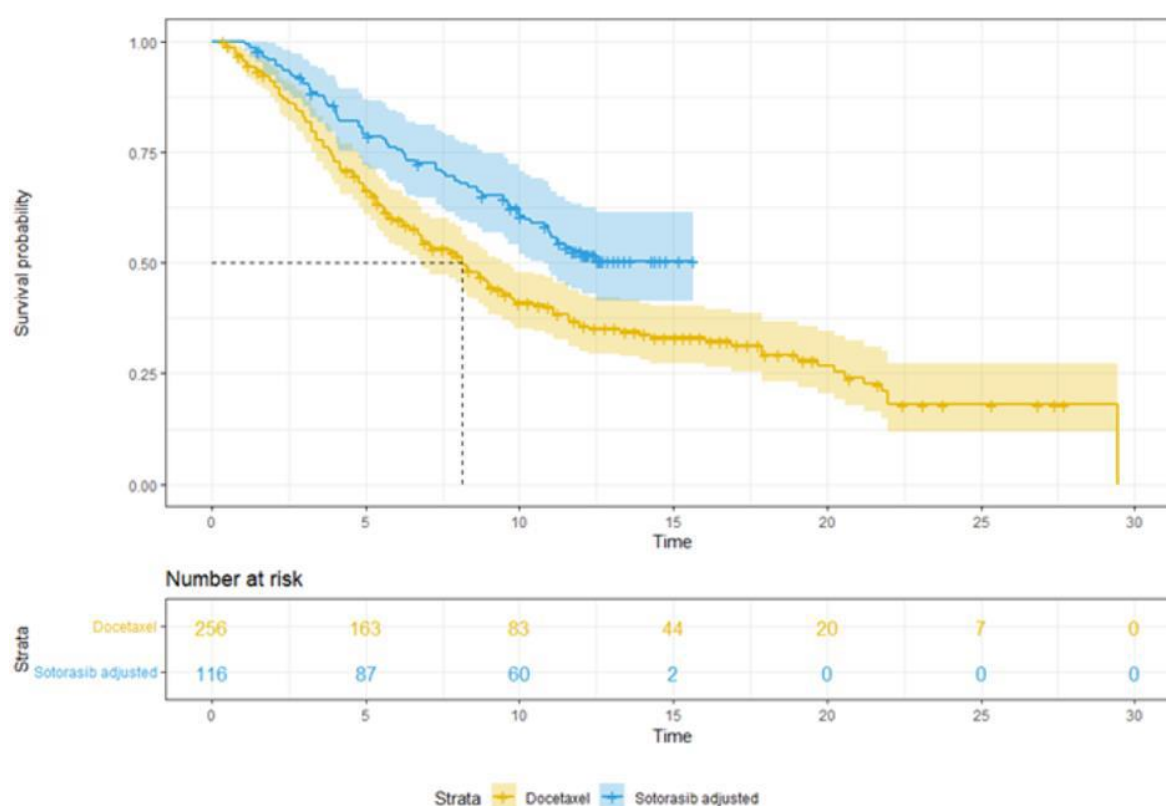
A comparação indireta foi realizada através da metodologia MAIC não ancorada, tendo as covariáveis consideradas relevantes sido identificada após revisão da literatura e discussão com médicos peritos na área. No entanto, do total de 21 potenciais covariáveis, foram seleccionadas apenas quatro covariáveis, de acordo com a sua disponibilidade nos estudos e o nível de importância prognóstica em doentes tratados com sotorasib ou docetaxel. Estas variáveis foram ECOG OS na avaliação inicial (0,1); presença de metástases na avaliação inicial (sim, não); idade; e hábitos tabágicos.

Outras covariáveis adicionais foram consideradas nos dois modelos de análise de sensibilidade (Modelo 1: expressão da proteína PD-L1, sexo (% feminino), histologia na avaliação inicial (% não escamoso), raça/etnia (% caucasiano); Modelo 2: número de linhas de tratamento anteriores).

Na análise base, o tamanho da amostra efectiva (ESS) resultante foi de 108,9, representando uma redução média de 14% face ao tamanho amostral original de 126 doentes.

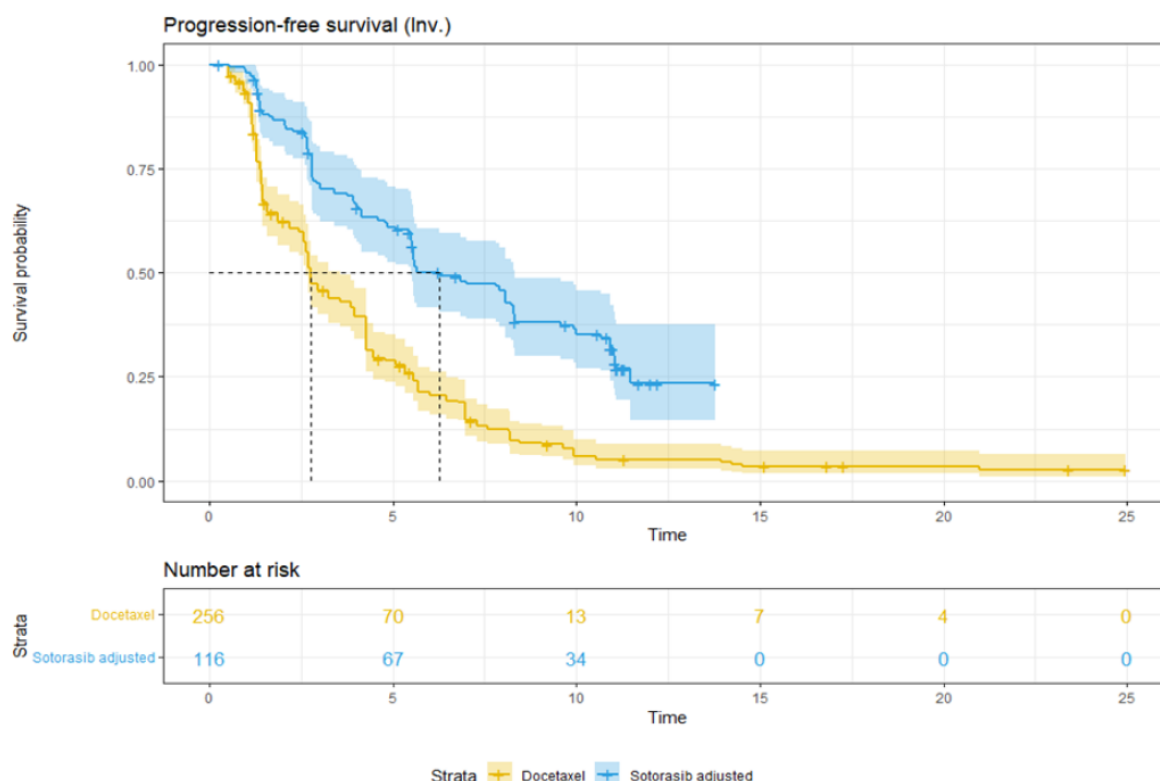
Em relação à sobrevivência global, foi estimada uma redução no risco de morte de 39% (HR= 0,611; IC 95%: 0,451; 0,829), que se traduz numa extensão do tempo mediano de sobrevivência de 7,2 meses (15,3 versus 8,1 meses) (Figura 3).

Figura 3. Curvas Kaplan-Meier (ajustadas) dos tratamentos sotorasib e docetaxel no indicador “sobrevivência global”



Relativamente à sobrevivência livre de progressão, foi estimada uma redução de 56% (HR= 0,442; IC 95%:0,342; 0,571) no risco de progressão ou morte e uma extensão de 3,5 meses no tempo mediano até evento (6,3 versus 2,8 meses) (Figura 4)

Figura 4. Curvas Kaplan-Meier (ajustadas) dos tratamentos sotorasib e docetaxel no indicador “PFS avaliado pelo investigador”



As análises de sensibilidade apresentam valores de HR ligeiramente mais vantajosos para sotorasib mas a redução do ESS foi superior (58% no modelo 1 e 65% no modelo 2), afectando a precisão das estimativas obtidas.

Não existiam dados comparativos indiretos para a taxa de resposta ou a qualidade de vida.

No que diz respeito à análise comparativa de segurança, no estudo CodeBreaK 100, 57 (45,3%) doentes tiveram EA de grau três (42,1%) ou quatro (3,2%), enquanto no estudo SELECT-1, 32% dos doentes tratados com docetaxel sofreram EA graves. Por outro lado, 30% dos doentes sofreram um EA que levou à sua hospitalização.

Relativamente à taxa de abandono da terapêutica por toxicidade, no estudo CodeBreaK 100, as descontinuações da terapêutica devido a EA emergentes do tratamento ocorreram em 11 (8,7%) doentes, contudo, apenas em 9 (7,1%) doentes estas descontinuações foram associadas a EA relacionados com o tratamento. No estudo SELECT-1, ocorreram um total de 37 descontinuações no braço de tratamento com docetaxel, correspondente a 15% da população tratada.

Estudo CodeBreak 200: A Phase 3 Study to Compare AMG 510 With Docetaxel in NSCLC Subjects With KRAS p.G12C Mutation⁵

Estudo de fase 3 em curso, multicêntrico, randomizado, aberto, controlado ativamente para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de sotorasib versus docetaxel em doentes com CPNPC localmente avançado e irressecável ou metastático previamente tratado, com mutação KRAS p.G12C confirmada centralmente.

O relatório apresentado pelo TAIM descreve os resultados do estudo após a análise primária do objetivo primário de eficácia da PFS, quando ocorreram aproximadamente 230 acontecimentos de PFS, enquanto o estudo continua como planeado.

O estudo foi planeado para centros de estudo em todo o mundo, incluindo aproximadamente 330 doentes. O tratamento continuado com sotorasib ou docetaxel após progressão da doença é permitido de acordo com o critério do investigador, assim como o crossover do grupo de docetaxel para o grupo de sotorasib, sob as condições pré-especificadas determinadas.

Os participantes foram randomizados 1:1 para receber sotorasib ou docetaxel, estratificados pelo número de linhas terapêuticas anteriores na doença avançada (1 vs 2 vs 2), raça (asiática vs não asiática) e história de envolvimento do sistema nervoso central (SNC) (presente ou ausente). As linhas terapêuticas anteriores foram avaliadas utilizando os critérios: a quimiorradiação para doença localmente avançada e irressecável é considerada uma linha de terapêutica para doença avançada se a progressão ocorrer dentro de 6 meses após o final do tratamento. A quimiorradiação seguida de terapêutica sistémica planeada (incluindo inibidor de checkpoint) ou vice-versa sem progressão interveniente documentada é considerada 1 linha de terapêutica se a progressão ocorrer no prazo de 6 meses após o final do tratamento. A terapêutica adjuvante é considerada uma linha terapêutica para a doença avançada se ocorrer progressão nos 6 meses seguintes ao final do tratamento. Cada novo regime sistémico para doença localmente avançada progressiva e irressecável ou metastática é considerado uma linha terapêutica. A terapêutica de manutenção não é considerada uma nova linha de terapêutica. Os ajustes do regime de quimioterapia para intolerabilidade não são considerados uma nova linha de terapêutica.

As avaliações tumorais foram realizadas durante o rastreio a cada 6 semanas desde o ciclo 1 dia 1 até à semana 49 e, posteriormente, em intervalos de 9 semanas até confirmação central independente da progressão, início de outra terapêutica anticancerígena, retirada do consentimento, perda de seguimento ou morte, o que ocorreu primeiro. Os exames dos doentes deveriam ser submetidos a confirmação central independente da progressão no momento da primeira doença progressiva. Os doentes que receberam tratamento para além da progressão ou cruzamento de docetaxel para sotorasib continuaram a receber exames após confirmação da primeira doença progressiva.

A avaliação e resposta tumoral deveriam ser confirmadas pelo BICR; estas avaliações da progressão e resposta da doença foram feitas sem o conhecimento das atribuições de aleatorização, de acordo com o RECIST v1.1, e estão a ser utilizadas para a análise primária dos parâmetros.

Os participantes elegíveis tinham 18 anos de idade e CPNPC localmente avançado e irressecável ou metastático com mutação KRAS p.G12C documentada histologicamente e nenhuma outra mutação oncogénica conhecida para a qual existe uma terapêutica-alvo aprovada. Devem ter recebido e progredido ou experimentado recorrência da doença durante ou após receber pelo menos 1 terapêutica sistêmica prévia para doença avançada, incluindo uma quimioterapia dupla à base de platina e um inibidor de checkpoint, como uma linha ou linhas individuais de terapêutica, a menos que houvesse uma contraindicação para essa terapêutica. Devem ter doença mensurável de acordo com os critérios RECIST v1.1, um Performance Status Grupo de Oncologia Cooperativa Europeia (OS-ECOG) de 1 e nenhuma metástase cerebral ativa.

Foram planeadas 2 análises de eficácia da PFS. A análise primária deveria ocorrer quando aproximadamente 230 eventos PFS fossem observados. Uma análise interina da PFS para superioridade deveria ser conduzida quando aproximadamente 70 (160 eventos) do total de eventos PFS tivessem sido observados de ambos os grupos, ou quando a inclusão de doentes estivesse concluída e o último indivíduo randomizado tivesse tido a oportunidade de ter 6 semanas de seguimento, o que ocorresse mais tarde. O relatório de estudo disponível inclui resultados desde a data em que o primeiro indivíduo foi aleatorizado (04 de junho de 2020) até à data de corte dos dados para esta análise primária da PFS (02 de agosto de 2022).

A análise primária de sobrevivência global deveria ocorrer quando pelo menos 198 eventos OS (aproximadamente 60% de maturidade) tivessem sido observados, mas a análise da ORR estava

planeada para o momento em que a PFS fosse considerada estatisticamente significativa, e o último participante aleatorizado tivesse tido a oportunidade de ter pelo menos 12 semanas de acompanhamento. Por esse motivo o relatório apresentado não inclui a análise final, a ser realizada quando o último participante tiver concluído o acompanhamento a longo prazo.

Um total de 616 participantes foram selecionados para inclusão neste estudo e, destes, 345 foram incluídos e aleatorizados para sotorasib (171 indivíduos) ou docetaxel (174 indivíduos).

Vinte e cinco doentes (7,2%) nunca receberam produto experimental (2 [1,2%] no grupo sotorasib, 23 [13,2%] no grupo docetaxel); 320 doentes (92,8%) receberam pelo menos 1 dose de produto experimental (169 [98,8 %] sotorasib, 151 [86,8%] docetaxel).

À data da análise para o presente relatório, 1 indivíduo no grupo do docetaxel completou o produto experimental e 29 doentes (8,4 %)5 continuaram o produto experimental (22 [12,9%] sotorasib, 7 [4,0%] docetaxel). Um total de 290 doentes (84,1%) descontinuou o produto experimental (147 [86,0%] sotorasib, 143 [82,2 %] docetaxel), sendo as principais razões em ambos os grupos de tratamento a progressão da doença (103 [60,2 %] sotorasib, 95 [54,6%] docetaxel) e efeitos adversos (29 [17,0 %] sotorasib, 25 [14,4%] docetaxel).

À data desta avaliação, 3 doentes (0,9%) no grupo do docetaxel completaram o estudo e 95 (27,5%) continuaram o estudo (50 [29,2%] sotorasib, 45 [25,9%] docetaxel). Um total de 247doentes (71,6%) interrompeu o estudo (121 [70,8%] sotorasib, 126 [72,4%] docetaxel) pelas seguintes razões: morte (104 [60,8%] sotorasib, 85 [48,9%] docetaxel), retirada do consentimento (12 [7,0%] sotorasib, 39 [22,4%] docetaxel) e perda de seguimento (5 [2,9%] sotorasib, 2 [1,1%] docetaxel).

46 doentes aleatorizados para docetaxel passaram para sotorasib após progressão confirmada. À data de corte dos dados para este relatório, 12 (26,1%) continuavam o produto experimental e 34 (73,9%) descontinuaram o produto experimental por: progressão da doença (26 doentes [56,5%]); efeito adverso (3 doentes [6,5%]), morte (2 doentes [4,3%]), outros (2 doentes [4,3%]) e a pedido do participante (1 indivíduo [2,2%]). Na data de corte dos dados para este relatório, 25 doentes cruzados (54,3%) continuavam no estudo, e 21 doentes cruzados (45,7%) interromperam o estudo pelos seguintes motivos: morte (17 doentes [37,0%]) e retirada do consentimento (4 doentes [8,7%]).

Medidas de resultado

Sobrevivência global

À data de corte dos dados, 203 eventos de OS tinham ocorrido, incluindo 109 doentes (64% no grupo sotorasib) e 94 doentes (54% no grupo docetaxel). A mediana de OS foi de 10,6 meses (IC 95%: 8,9; 14,0) para os doentes tratados com sotorasib e de 11,3 meses (IC 95%: 9,0; 14,9) para os doentes tratados com docetaxel. O HR para a OS entre sotorasib e docetaxel foi de 1,010 (IC 95%: 0,77; 1,33, $p = 0,53$) e foi calculado de forma independente à existência de crossover ou terapêutica subsequente com inibidores KRAS p.G12C, conforme previsto em protocolo. A taxa de SG estimada por Kaplan-Meier aos 12 meses foi de 45,96% no grupo sotorasib e 46,49% no grupo docetaxel. A mediana do tempo de seguimento (IC 95%) para SG foi de 17,71 meses (16,95; 19,15) no grupo sotorasib e 16,33 meses (16,07; 17,08) no grupo docetaxel.

Sobrevivência livre de progressão

Um total de 223 eventos de PFS tinham sido reportados à data de corte do relatório, incluindo 122 participantes no grupo sotorasib (71.3%) e 101 no docetaxel (58.0%).

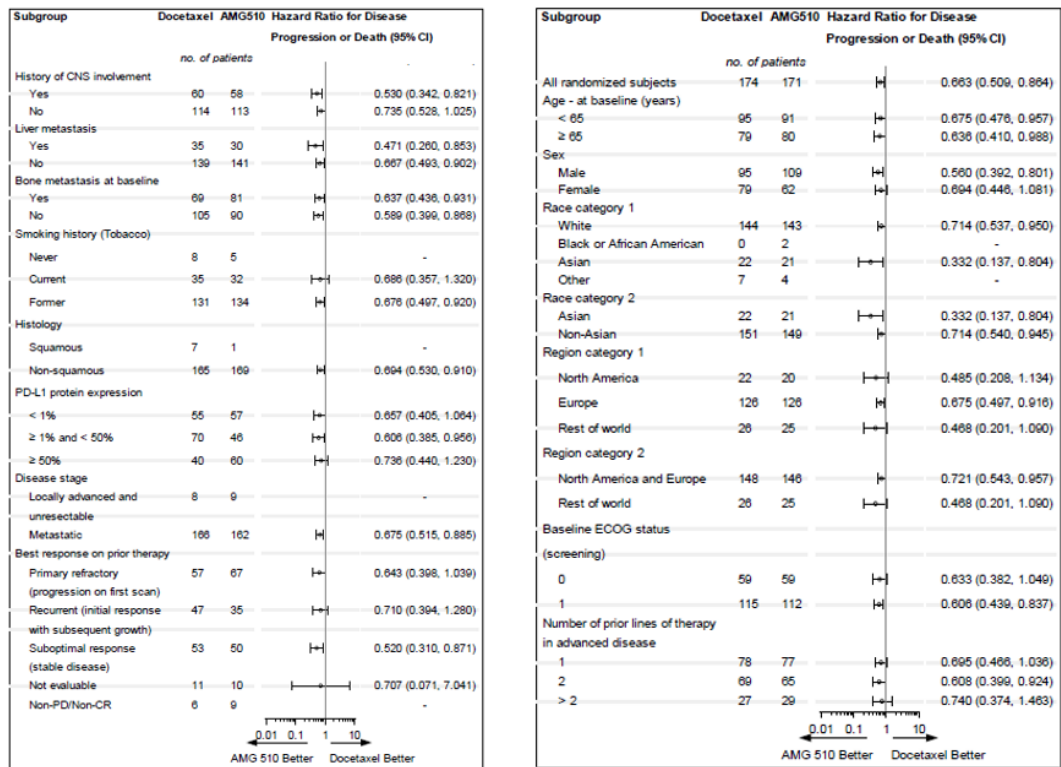
A PFS mediana foi de 5,62 meses (IC 95%: 4,27; 7,75) no grupo do sotorasib em comparação com 4,47 meses (IC 95%: 3,02; 5,68) no grupo do docetaxel. O HR sotorasib versus docetaxel foi de 0,663 (IC 95%: 0,509; 0,864; $p = 0,002$), com uma redução do risco de progressão ou morte de 33%.

As taxas de PFS estimadas por Kaplan-Meier foram de 46,49% e 39,06% aos 6 meses e 24,84% e 10,12% aos 12 meses, para sotorasib versus docetaxel, respectivamente.

A mediana do tempo de seguimento (95%CI) foi de 15,24 (14,85; 17,31) meses para o sotorasib e 6,87 (5,42; 12,52) meses para o docetaxel.

O benefício observado na PFS resultante da intervenção com sotorasib vs. docetaxel foi consistente em todos os subgrupos pré-especificados, incluindo histórico de envolvimento do SNC, presença de metástases hepáticas, número de terapêuticas prévias e nível de expressão de PD-L1 (Figura 5)

Figura 5. Análise de subgrupos pré-especificados para sobrevivência livre de progressão, nos doentes tratados com sotorasib vs. docetaxel



Abreviaturas: AMG 510, sotorasib; CI, intervalo de confiança; CNS, sistema nervoso central; ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*; HR, *hazard ratio*; PD-L1, *programmed death receptor ligand-1*; PFS, sobrevivência livre de progressão.
Fonte: Relatório do estudo CodeBreak 200 [1].

Taxa de Resposta Objetiva (BICR)

Uma resposta objectiva foi atingida em 48 participantes (resposta completa em 2 e resposta parcial em 46) no grupo sotorasib, e em 23 participantes (todos com resposta parcial) no grupo com docetaxel.

A ORR foi de 28,1% (IC 95%: 21,5; 35,4) no grupo do sotorasib comparado com 13,2% (IC 95%: 8,6; 19,2) no grupo do docetaxel (OR 2.600; 95%CI: 1.483, 4.557; p <0.001).

Os resultados em todos os subgrupos relevantes foram consistentes com a análise primária.

Qualidade de Vida

EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-LC13

Em termos de alteração desde o início do estudo até à semana 12 (análise MMRM), as médias de alteração dos mínimos quadrados (LS) foram 6,93 (IC 95%: 3,66; 10,19) para o estado de saúde global, 8,78 (IC 95%: 5,39; 12,17) para a função física, as alterações médias (EP) do LS dentro do grupo foram de 0,03 (1,45) para o estado de saúde global/QV, 0,10 (1,48) para a função física e -0,57 (1,41) para a dispneia (composta) na sotorasib e -6,90 (1,58) para estado de saúde global/QV, -8,68 (1,62) para funcionamento físico e 9,52 (1,58) para dispneia (composta) no grupo docetaxel.

A análise GEE para tosse sugere uma probabilidade de ter melhorado os sintomas na semana 12. A raOR de sotorasib versus docetaxel na semana 12 foi de 3,21 (IC 95: 1,55; 6,65; p 0,002) para tosse e 1,56 (IC 95: 0,82; 2,96; p 0,18) para dor torácica.

Globalmente, o sotorasib mostrou uma diferença clinicamente significativa em comparação com o docetaxel no atraso do tempo para deterioração do estado de saúde global (HR 0,694, 95 IC%: 0,530, 0,909), funcionamento físico (HR 0,692, 95%IC: 0,521, 0,920), dispneia (compósito) (HR 0,629, 95 IC%: 0,479, 0,825) e tosse (HR 0,553, 95 IC%: 0,381; 0,803). Além disso, foi observada uma tendência positiva para a dor torácica (HR 0,839, 95 IC%: 0,595; 1,183).

Em termos de semanas até à deterioração, o tempo mediano foi superior com sotorasib em comparação com docetaxel para o estado de saúde global de 6,55 para 9,25 semanas, para o funcionamento físico de 9,40 para 15,09 semanas, para dispneia de 6,55 para 12,10 semanas, para tosse de 15,23 para 49,26 semanas e para dor torácica de 27,33 para 34,88 semanas.

Escala Visual Analógica (EVA) do EQ-5D-5L

No nível basal, a QdV medida por escala visual analógica do questionário EQ5D5L era comparável entre o grupo dos doentes aleatorizados para sotorasib e o grupo de doentes aleatorizados para docetaxel, respetivamente 67,6 (DP = 19,9) e 68,3 (20,3)

Notavelmente, ao 5a dia após administração de sotorasib a variação na pontuação EQ5D5L foi de +1,5 (DP = 15,9) vs. -8,4 (DP = 20,8) no grupo docetaxel. As diferenças na variação da pontuação EQ5D5L mantiveram-se ao longo do tempo em todos os ciclos até à semana 12 sendo de 2,2 (DP = 15,6) e -5,8

(DP = 18,2) para sotorasib e docetaxel respetivamente e sugerem uma melhor tolerabilidade com o tratamento com sotorasib (cf. também evolução da distribuição cumulativa das pontuações, desde o nível basal até à semana 12.

Medidas de segurança

No grupo sotorasib a duração do tratamento foi de 19,86 (0,4; 101,3) semanas administradas ao longo de 7,0 (1, 34) ciclos, e a intensidade relativa da dose foi de 100% (23,7; 100,0). No grupo do docetaxel, a duração do tratamento foi de 12,0 (3,0; 101,0) semanas administradas ao longo de 4,0 (1, 33) ciclos, e a intensidade relativa da dose foi de 94,8% (48,9; 105,6).

Dadas as diferenças com a exposição mais prolongada ao sotorasib em comparação com o docetaxel, as taxas de acontecimentos ajustadas à exposição por 100 anos-indivíduo para acontecimentos adversos foram também avaliadas numa análise ad hoc.

Mortalidade relacionada com o medicamento

Os acontecimentos adversos fatais relacionados com o tratamento foram doença pulmonar intersticial 1 (0,6%) no grupo sotorasib e síndrome do íleo e disfunção de múltiplos órgãos 1 [0,7%) no grupo docetaxel. As taxas de acontecimentos adversos fatais ajustadas à exposição foram de 1,0 e 4,0 nos grupos de sotorasib e docetaxel, respetivamente.

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade

Dezasseis doentes (9,5%) no grupo do sotorasib e 17 doentes (11,3%) no grupo do docetaxel tiveram acontecimentos adversos relacionados com o tratamento que levaram à descontinuação do produto experimental, e as taxas de acontecimentos ajustadas à exposição foram de 15,3 e 34,4, respetivamente.

Taxa de eventos adversos G3-4

Foram notificados acontecimentos adversos de grau ≥ 3 em 121 doentes (71,6%) no grupo do sotorasib e 91 doentes (60,3%) no grupo do docetaxel, e as taxas de eventos ajustadas à exposição foram de 177,4 e 271,2, respetivamente. Foram notificados acontecimentos adversos relacionados com o tratamento de grau 3 em 56 doentes (33,1%) no grupo do sotorasib e 61 doentes (40,4%) no grupo do docetaxel, e as taxas de acontecimentos ajustadas à exposição foram de 71,6 e 160,9, respetivamente.

Taxa de eventos adversos

Um total de 166 doentes (98,2%) no grupo do sotorasib e 148 doentes (98,0%) no grupo do docetaxel tiveram pelo menos 1 acontecimento adverso. Foram notificados acontecimentos adversos relacionados com o tratamento em 119 doentes (70,4%) no grupo do sotorasib e 130 doentes (86,1%) no grupo do docetaxel, e as taxas de acontecimentos ajustadas à exposição foram de 297,3 e 1327,1, respetivamente.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de Sotorasib foi analisado face às alternativas comparadoras disponíveis, para cada medida de resultado.

A matriz de avaliação inicial definiu como comparadores o docetaxel, docetaxel +nitendانب (para adenocarcinomas), pemetrexedo (se histologia não predominantemente escamosa), nivolumab, pembrolizumab (para tumores que expressam PD-L1 com um TPS $\geq 1\%$), atezolizumab, duplete de platina.

Após análise de viabilidade de comparações indirectas, apenas foi considerada viável a comparação de sotorasib com docetaxel. O TAIM justifica que nenhum dos estudos identificados na revisão sistemática da literatura cumpriu os requisitos necessários para a realização de uma MAIC não ancorada de sotorasib versus os restantes comparadores definidos na matriz de avaliação, principalmente por inexistência de informação relativa às características iniciais da população de interesse (KRAS ou KRAS G12C) e a inexistência de curvas de Kaplan-Meier dos indicadores OS e PFS na população de interesse.

Assim, da revisão sistemática apenas resultam dados que permitem comparação indirecta de Sotorasib com Docetaxel, tendo esta análise sido realizada através de MAIC não ancorada.

Foram adicionalmente apresentados dados provenientes da análise interina de um ensaio aleatorizado fase 3 em curso, randomizado, aberto, controlado ativamente para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de sotorasib versus docetaxel em doentes com CPNPC localmente avançado e irressecável ou metastático previamente tratado, com mutação KRAS p.G12C confirmada centralmente.

Em termos de eficácia comparativa, os dados comparativos indirectos baseados na metodologia MAIC fornecidos permitem sugerir que, sotorasib se encontra associado a uma redução no risco de morte de 39% (HR=0.611; IC 95% 0.451-0.829) e extensão no tempo mediano de sobrevivência de 7.2 meses; e a uma redução de 56% no risco de progressão ou morte (HR 0.442, IC95% 0.342-0.571), com extensão de 3.5 meses no tempo mediano até ao evento. Destaca-se que a qualidade da evidência obtida através desta metodologia é muito baixa.

No que diz respeito aos dados provenientes do ensaio fase 3 em curso:

- O tratamento com sotorasib resultou numa melhoria de sobrevivência livre de progressão de 1.1 mês e 34% de redução da probabilidade de progressão ou morte comparativamente a docetaxel (HR 0.66 [95%CI: 0.51, 0.86], valor-p=0.002). Este resultado foi consistente na análise de subgrupos.
- Na avaliação de progressão aos 12 meses, 24.8% dos participantes no grupo sotorasib sobreviveram sem progressão comparativamente a 10.1% no grupo com docetaxel.
- A taxa de resposta objectiva foi melhor no grupo sob sotorasib (28.1% [95%CI: 21.5, 35.4] vs 13.2% [95%CI: 8.6, 19.2], respetivamente; p<0.001)
- O estado global de saúde/qualidade de vida apresentou-se estabilidade nos indivíduos sob sotorasib, enquanto se verificou uma deterioração no grupo sob docetaxel, com uma modificação na média dos quadrados mínimos do basal para a semana 12 de 6.93 (95%CI: 3.66, 10.19), com atraso do tempo para deterioração do estado de saúde global (HR 0,694, 95% IC: 0,530, 0,909), funcionamento físico (HR 0,692, 95%IC: 0,521, 0,920), dispneia (compósito) (HR 0,629, 95 IC%: 0,479, 0,825) e tosse (HR 0,553, 95 IC%: 0,381; 0,803). Estes resultados são meramente exploratórios.

- A sobrevivência global não foi diferente entre os grupos.

Considerando globalmente os dados de segurança, o sotorasib mostrou um perfil aceitável. No ensaio clínico fase III a incidência de eventos adversos grau 3-4, eventos adversos sérios e fatais foi superior no grupo tratado do sotorasib. No entanto, a análise ad hoc de taxa de eventos ajustada à exposição mostrou melhor perfil de sotorasib (71.6 vs 160.9).

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu um ensaio clínico fase 1-2, uma análise de comparação indireta por MAIC e dados interinos de um ensaio clínico controlado de fase 3.

A qualidade global da evidência foi classificada como moderada, como consequência da imaturidade dos resultados de sobrevivência global. Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados (significado: estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito. O verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente).

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de Lumykras (sotorasib) na indicação *tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com KRAS G12C mutado e que tenham progredido após, pelo menos, uma linha de terapêutica sistémica prévia*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de sotorasib face às alternativas comparadoras docetaxel, docetaxel e nitendanib, pemetrexedo; nivolumab, pembrolizumab; atezolizumab e duplete de platina.

O TAIM submeteu um estudo aberto, de braço único de fase I / II, uma revisão sistemática da literatura, um estudo de comparação indirecta por MAIC, e dados interinos de um ensaio clínico aleatorizado fase

III que compara a terapêutica com docetaxel e sotorasib na população em adultos com CPNPC avançado e previamente tratado com KRAS G12C mutado.

Não existem dados que permitam comparar sotorasib e qualquer uma das alternativas comparadoras indicadas na matriz de avaliação, à excepção de docetaxel.

Em termos de eficácia comparativa, os dados provenientes da análise interina do ensaio clínico de fase III indicam que o tratamento com sotorasib resultou numa melhoria de sobrevivência livre de progressão de 1.1 mês e 34% de redução da probabilidade de progressão ou morte comparativamente a docetaxel (HR 0.66 [95%CI: 0.51, 0.86], valor-p=0.002), com melhoria na avaliação de progressão aos 12 meses (24.8% vs 10.1%) e taxa de resposta objetiva (28.1% [95%CI: 21.5, 35.4] vs 13.2% [95%CI: 8.6, 19.2]. Adicionalmente, verificou-se atraso do tempo para deterioração do estado de saúde global (HR 0,694, 95% IC: 0,530, 0,909), funcionamento físico (HR 0,692, 95%IC: 0,521, 0,920), dispneia (compósito) (HR 0,629, 95 IC%: 0,479, 0,825) e tosse (HR 0,553, 95 IC%: 0,381; 0,803). A sobrevivência global não foi diferente entre os grupos.

Considerando globalmente os dados de segurança, o sotorasib mostrou um perfil aceitável.

Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de Lumykras (sotorasib) na indicação tratamento de adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com KRAS G12C mutado e que tenham progredido após, pelo menos, uma linha de terapêutica sistémica prévia

Concluiu-se que não foi demonstrado benefício adicional de sotorasib em relação a terapêutica padrão com docetaxel, pelo que o mesmo não foi financiado nesta indicação.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Os dados provenientes da análise interina do ensaio clínico de fase III CodeBreak 200 não mostraram diferença na sobrevivência global entre grupos de tratamento, tendo-se observado uma diferença na sobrevivência livre de progressão de 1.1 mês relativamente à alternativa comparadora docetaxel (HR 0.66 [95%CI: 0.51, 0.86], valor-p=0.002), com melhoria na avaliação de progressão aos 12 meses (24.8% vs

10.1%) e taxa de resposta objetiva (28.1% [95%CI: 21.5, 35.4] vs 13.2% [95%CI: 8.6, 19.2].

- Sotorasib mostrou um perfil de segurança semelhante a docetaxel.
- Não existem dados que permitam comparar sotorasib e qualquer uma das restantes alternativas comparadoras indicadas na matriz de avaliação.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de Lumykras (sotorasib) na indicação *tratamento de adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com KRAS G12C mutado e que tenham progredido após, pelo menos, uma linha de terapêutica sistémica prévia*

Concluiu-se que não foi demonstrado benefício adicional de sotorasib em relação a terapêutica padrão com docetaxel, pelo que o mesmo não foi financiado nesta indicação.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Os dados provenientes da análise interina do ensaio clínico de fase III CodeBreak 200 não mostraram diferença na sobrevivência global entre grupos de tratamento, tendo-se observado uma diferença na sobrevivência livre de progressão de 1.1 mês relativamente à alternativa comparadora docetaxel (HR 0.66 [95%CI: 0.51, 0.86], valor-p=0.002), com melhoria na avaliação de progressão aos 12 meses (24.8% vs 10.1%) e taxa de resposta objetiva (28.1% [95%CI: 21.5, 35.4] vs 13.2% [95%CI: 8.6, 19.2].
- Sotorasib mostrou um perfil de segurança semelhante a docetaxel.
- Não existem dados que permitam comparar sotorasib e qualquer uma das restantes alternativas comparadoras indicadas na matriz de avaliação.

10. Avaliação económica

Não aplicável

11. Conclusões

O medicamento Lumykras (Sotorasib) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para *tratamento de doentes com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com KRAS G12C mutado e que tenham progredido após, pelo menos, uma linha de terapêutica sistémica prévia*.

Face ao comparador docetaxel, o medicamento sotorasib não demonstrou valor terapêutico acrescentado, pelo que o mesmo não foi financiado nesta indicação.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Os dados provenientes da análise interina do ensaio clínico de fase III CodeBreaK 200 não mostraram diferença na sobrevivência global entre grupos de tratamento, tendo-se observado uma diferença na sobrevivência livre de progressão de 1.1 mês relativamente à alternativa comparadora docetaxel (HR 0.66 [95%CI: 0.51, 0.86], valor-p=0.002), com melhoria na avaliação de progressão aos 12 meses (24.8% vs 10.1%) e taxa de resposta objetiva (28.1% [95%CI: 21.5, 35.4] vs 13.2% [95%CI: 8.6, 19.2]).
- Sotorasib mostrou um perfil de segurança semelhante a docetaxel.
- Não existem dados que permitam comparar sotorasib e qualquer uma das restantes alternativas comparadoras indicadas na matriz de avaliação.

12. Referências bibliográficas

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (sotorasib). INFARMED IP. Versão 1.0. de 03 de Abril de 2023

Amgen Inc., A Phase 1/2, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation and AMG 510 Combination Therapy in Subjects With Advanced NSCLC With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreak 100) (data on file). 2020.

Amgen, A systematic literature review (SLR) of randomized controlled trials (RCTs) to evaluate the comparative effectiveness and safety of second-line systemic therapies for treatment in adults with advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) (data on file). 2020.

Amgen Inc., Matching-adjusted indirect treatment comparisons for sotorasib versus docetaxel for the treatment of advanced non-small cell lung cancer (data on file). 2021.

AMGEN Inc., Clinical Study Report - A Phase 3 Multicenter, Randomized, Open Label, Active-controlled, Study of AMG 510 Versus Docetaxel for the Treatment of Previously Treated Locally Advanced and Unresectable or Metastatic NSCLC Subjects With Mutated KRAS p.G12C. 2022: Data on File.