

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – ceritinib

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5650361	<b>Zykadia</b>	Blister com 150 cápsulas na dosagem de 150 mg	<b>Novartis Europharm, Ltd.</b>

\* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

**Data do relatório:** 09/11/2017

**Data de autorização de utilização:** 07/09/2017

**Duração da autorização de utilização** – 2 anos

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 16.1.8 Inibidores das tirosinacinasas

**Código ATC:** L01XE28 ceritinib

### **Indicações Terapêuticas constantes do RCM:**

Zykadia em monoterapia é indicado para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK).

Zykadia em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), previamente tratados com crizotinib.

### **Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação:**

Zykadia em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), previamente tratados com crizotinib.

### **Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida:**

Zykadia em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), previamente tratados com crizotinib.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](http://infarmed.gov.pt).

## 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Existe valor terapêutico acrescentado (VTA) face ao comparador selecionado (melhores cuidados de suporte + docetaxel) na indicação em avaliação, isto é, o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), previamente tratados com crizotinib.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Zykadia (ceritinib) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	<p>Ceritinib é um inibidor oral, altamente potente e seletivo do ALK. Ceritinib inibe a autofosforilação do ALK, a fosforilação mediada pelo ALK das proteínas de sinalização a jusante e a proliferação das células cancerígenas dependentes de ALK <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>. A translocação ALK determina a expressão da proteína de fusão resultante e consequente sinalização aberrante de ALK no CPNPC. Na maioria dos casos de CPNPC, EML4 é o parceiro de translocação para ALK; gerando uma proteína de fusão EML4-ALK contendo o domínio com atividade proteína cinase ALK fundida com a porção terminal-N de EML4. Ceritinib demonstrou ser eficaz contra a atividade EML4-ALK numa linha celular de CPNPC (H2228), resultando na inibição da proliferação de células <i>in vitro</i> e regressão dos tumores em xenoinxertos derivados de H2228 em ratos e ratinhos.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Comparador selecionado</b>	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> , administrado por via intravenosa, a cada 3 semanas
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	A utilização do ceritinib no tratamento de doentes com CPNPC ALK-positivo previamente tratados com um inibidor ALK foi investigada em dois estudos abertos de fase II, multicêntricos, de braço único (Estudos ASCEND-2 e ASCEND-3), tendo o estudo de fase I ASCEND-1 determinado a dose. Todos estes estudos incluíram doentes adultos com CPNPC ALK-positivo; no ASCEND-1 e ASCEND-2 os doentes tinham sido previamente tratados na sua maioria com quimioterapia e crizotinib, e no ASCEND-3 os doentes tinham sido previamente tratados com

quimioterapia e não submetidos a terapêutica prévia com crizotinib. Ou seja, os ensaios clínicos na indicação clínica em avaliação são os estudos ASCEND-1 e ASCEND-2.

O objetivo primário de eficácia para estes estudos foi a taxa de resposta global (TRG), confirmada por avaliações repetidas não menos de 4 semanas após o critério para resposta ter sido atingido pela primeira vez. Os *endpoints* secundários incluíram duração da resposta (DR) e sobrevivência livre de progressão (SLP) pela avaliação do investigador e comité de revisão independente e em ocultação (*BIRC - blinded independent review committee*), e sobrevivência global (SG). As avaliações do tumor foram efetuadas em conformidade com *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST).

Obtiveram-se os resultados seguintes (do texto sobre VTA):

Tabela 1. Sumário dos resultados de eficácia, pela avaliação do investigador, dos estudos ASCEND-1, ASCEND-2 e ASCEND-3 em doentes com CPNPC ALK-positivo tratados com ceritinib.

	Doentes previamente tratados com um inibidor ALK		Doentes não previamente tratados com um inibidor ALK	
	ASCEND-1 (Data cut-off 14 de abril de 2014) N = 163	ASCEND-2 (Data cut-off 13 de Agosto de 2014) N = 140	ASCEND-1 (Data cut-off 14 de abril de 2014) N = 83	ASCEND-3 (Data cut-off 27 de junho de 2014) N = 124
ORR, % (IC 95%)	56,4 (48,5, 64,2)	38,6 (30,5, 47,2)	72,3 (61,4, 81,6)	63,7 (54,6, 72,2)
DOR mediana, meses (IC 95%)	8,3 (6,8, 9,7)	9,7 (7,1, 11,1)	17,0 (11,3, NE)	9,3 (9,1, NE)
PFS mediana, meses (IC 95%)	6,9 (5,6, 8,7)	5,7 (5,4, 7,6)	18,4 (11,1, NE)	11,1 (9,3, NE)
OS mediana, meses (IC 95%)	16,7 (14,8, NE)	14,9 (13,5, NE)	Não estimável (19,61, NE)	Não estimável
OS % aos 12 meses (IC 95%)	67,2 (58,9, 74,1)	63,8 (54,9, 71,4)	83,0 (72,4, 89,8)	81,5 (64,8, 90,8)

Abreviaturas: ALK = cinase do linfoma anaplásico; CPNPC= cancro do pulmão não-pequenas células; DOR = duração de resposta; ORR = taxa de resposta objetiva; OS = sobrevivência global; PFS = sobrevivência livre de progressão

Apesar das fragilidades metodológicas, há valor terapêutico acrescentado (VTA) porque nos doentes com CPNPC ALK-positivo, que progrediram após terapêutica com crizotinib, a mediana da OS foi de 180 dias para os doentes que receberam tratamento após crizotinib *versus* 19 dias para os doentes que não receberam tratamento após crizotinib (dados históricos). Nos estudos ASCEND-1 e -2 foi de 16,7 e 14,9 meses, respetivamente.

Apesar destes resultados serem ainda muito frágeis, os estudos de fase I os dois de fase II sugerem a existência de VTA, pelo que não se poderia estar a privar estes doentes de uma terapêutica necessária, comprometendo-se a reavaliar o medicamento assim que estejam disponíveis os estudos de fase III e outros.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<b>Termos de comparação</b>	Ceritinib: Dose recomendada de 750 mg, enquanto se observar benefício clínico. Docetaxel: Dose recomendada de 75 mg/m <sup>2</sup> , administrado em perfusão de uma hora de três em três semanas.
<b>Tipo de análise</b>	Análise custo-efetividade
<b>Vantagem económica</b>	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

### 4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Resumo das características do medicamento Zykadia

NCCN clinical practice guidelines in oncology (non-small cell lung cancer) – version 3.2016.