

## RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – alectinib

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5704838	Alecensa	224 cápsulas, doseadas a 150 mg	Roche Registration, Ltd.

**Data de autorização:** 20/05/2019

**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

**Indicações terapêuticas constantes do RCM:** Alecensa, em monoterapia, é indicado para o tratamento em primeira linha de doentes adultos, com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK).

Alecensa, em monoterapia, é indicado para o tratamento de doentes adultos, com CPCNP avançado, ALK-positivo tratados previamente com crizotinib.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** - Alecensa, em monoterapia, é indicado para o tratamento em primeira linha de doentes adultos, com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** – Alecensa, em monoterapia, é indicado para o tratamento em primeira linha de doentes adultos, com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](http://Infomed).  
Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A avaliação farmacoterapêutica concluiu que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do alectinib em relação a crizotinib para o tratamento em primeira linha de doentes adultos, com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK).

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Alecensa (alectinib) 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 específicas do medicamento e da doença em causa.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	<p>Alectinib é um inibidor altamente seletivo e potente da tirosina cinase do ALK e RET. Em estudos pré-clínicos, a inibição da atividade da tirosina cinase do ALK levou ao bloqueio das vias de sinalização a jusante, incluindo STAT 3 e PI3K/AKT e indução de morte de células tumorais (apoptose).</p> <p>Alectinib demonstrou atividade <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> contra as formas mutantes da enzima ALK, incluindo mutações responsáveis pela resistência ao crizotinib. O principal metabolito do alectinib (M4) mostrou potência e atividade <i>in vitro</i> similar.</p> <p>Com base nos dados pré-clínicos, o alectinib não é um substrato da gp-P ou da BRCP, as quais são ambas transportadores de efluxo da barreira hematoencefálica, sendo portanto capaz de se distribuir e ser retido no sistema nervoso central.</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>	<p>Crizotinib, 250 mg, duas vezes por dia (500 mg por dia)</p> <p>Foi selecionado como comparador o crizotinib, uma vez que o mesmo tem indicação para tratamento em primeira linha aprovada e financiada no SNS e o mesmo constitui a prática clínica habitual para a população em estudo na presente avaliação.</p>
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>Para a presente avaliação foi considerado o estudo ALEX, de fase 3, randomizado, aberto, que incluiu 303 doentes, com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), não previamente tratado, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem alectinib 600 mg por via oral duas vezes por dia (n= 152), ou crizotinib 250 mg oral duas vezes por dia (n=151), e avaliou a sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador.</p> <p>Foi igualmente considerada a <a href="#">avaliação conjunta realizada pela EUnetHTA</a> no âmbito da Joint Action 3, publicada em fevereiro de 2018.</p> <p>No ensaio ALEX, a hipótese primária era que o alectinib era superior ao crizotinib em termos de sobrevivência livre de progressão. Os doentes que receberam tratamento, mantiveram-no até à progressão da doença, toxicidade intolerável, resposta completa confirmada, retirada do consentimento, ou necessidade de outro tratamento anti-neoplásico determinado pelo investigador. Os doentes que progrediram durante o estudo, interromperam a sua participação, não sendo permitido o <i>cross-over</i> durante o estudo.</p>

O estudo incluiu doentes adultos, com idades igual ou superior a 18 anos, com o diagnóstico histológico ou citologicamente confirmado de carcinoma do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (avaliado pelo teste de imunohistoquímica Ventana), avançado ou recorrente (estadio IIIB não suscetível de tratamento multimodalidade), ou metastático (estadio IV). Os doentes tinham de ter uma expectativa de vida de pelo menos 12 meses, um estado de performance *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 a 2, sem tratamento sistémico prévio para doença recorrente ou avançada, ou metastática, com função hematológica adequada (definida como uma contagem de plaquetas igual ou superior a  $100 \times 10^9/L$ , contagem absoluta de neutrófilos igual ou superior a  $1.500 \text{ células}/\mu L$ , hemoglobina igual ou superior a  $9,0 \text{ g/dL}$ ), e função renal adequada (definida como uma depuração de creatinina calculada de pelo menos  $45 \text{ mL/minuto}$ ).

Foi permitida a presença de metástases leptomeníngeas ou cerebrais desde que assintomáticas. No caso de apresentarem sintomas neurológicos ou sinais devido a metástases do sistema nervoso central, os doentes tinham de ser submetidos a radiação cerebral global pelo menos 14 dias antes da inclusão no estudo.

As avaliações de eficácia foram realizadas ao longo do estudo, basalmente e nas semanas 4 e 8, e depois cada 8 semanas, até à progressão da doença, morte, ou saída do estudo antes de progredir. A resposta tumoral foi avaliada de acordo com os critérios do *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), versão 1.1, com base numa revisão radiológica centralizada, e critérios de resposta imunológica por revisão do investigador. Os eventos adversos foram avaliados regularmente, e classificados de acordo com o *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, versão 4.0.

O estudo ALEX incluiu 303 doentes, dos quais 152 alocados ao grupo alectinib, e 151 alocados a crizotinib. No grupo alectinib, 68 doentes (45%) descontinuaram o tratamento, a maioria ( $n=41$ ) por progressão da doença. No grupo crizotinib 105 doentes (70%) descontinuaram o tratamento, a maioria ( $n=60$ ) por doença progressiva. Mais doentes no grupo crizotinib retiraram o consentimento (11 vs 3). Tanto a população *intention-to-treat*, como a população de segurança incluíram 303 doentes.

## Eficácia

### Sobrevivência livre de progressão

Na análise primária, e à data do *cut off* (9 de Fevereiro de 2017), tinham ocorrido 164 eventos PFS (em 62/152 doentes [41%] no grupo alectinib, e em 102/151 doentes [68%] no grupo crizotinib).

A mediana da sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador não foi atingida (IC95% 17,7 a não estimável) no grupo alectinib e foi de 11,1 meses (IC95% 9,1 a 13,1) no grupo crizotinib. A mediana da sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente foi de 25,7 meses (IC95% 19,9 a não estimável) no grupo alectinib, e foi de 10,4 meses (IC95% 7,7 a 14,6) no grupo crizotinib, uma diferença de 15,3 meses. No *cut off* de 9 de Fevereiro de 2017, o hazard ratio para sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente foi de 0,50 (IC95% 0,36 a 0,70;  $p < 0,001$ ). Estes dados podem ser observados na Figura 1.

A sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador em diferentes sub-grupos pode ser observada na Figura 2.

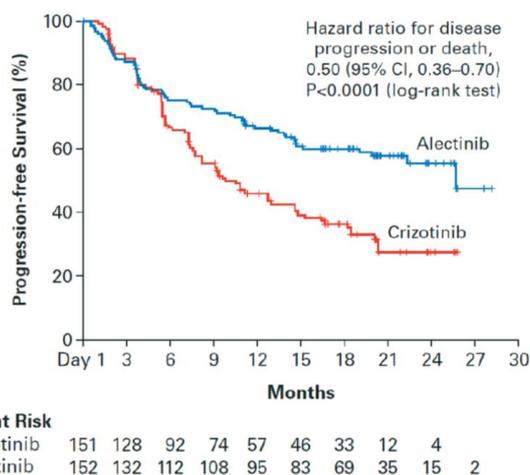


Figura 1: Sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente

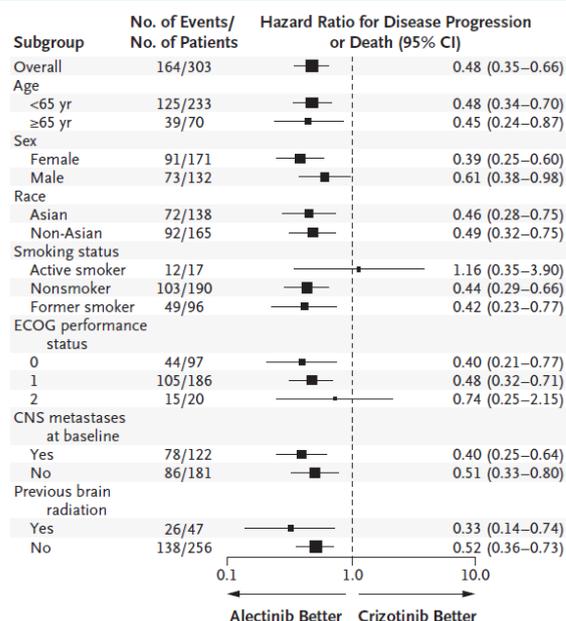


Figura 2: Sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador (análise de sub-grupos)

#### Tempo até à progressão no sistema nervoso central

A empresa refere que o tempo até à progressão no sistema nervoso central na população ITT foi mais longo com o alectinib do que com o crizotinib, e que o *hazard ratio cause-specific* foi de 0,16 (IC95% 0,10 a 0,28;  $p < 0,001$ ). Não são fornecidos dados do tempo até à progressão no sistema nervoso central.

#### Taxa de resposta objetiva

Em relação à taxa de resposta objetiva avaliada pelo investigador, observou-se resposta parcial ou completa em 126/152 doentes (82,9%; IC95% 76,0 a 88,5) no grupo alectinib, e em 114/151 doentes (75,5%; IC95% 67,8 a 82,1) no grupo crizotinib ( $p = 0,09$ ). Atingiram remissão completa 6/152 doentes (4%) no grupo alectinib, e 2/151 doentes (1%) no grupo crizotinib. Não são fornecidos dados da taxa de resposta objetiva avaliada por comissão de revisão independente.

#### Sobrevivência global

Na data do *cut off*, quando tinham ocorrido 75 mortes (35/152 doentes [23%] no grupo alectinib, e 40/151 doentes [26%] no grupo crizotinib), o *hazard ratio* para morte foi de 0,76 (IC95% 0,48 a 1,20). O tempo mediano até à morte não era estimável em nenhum dos grupos de tratamento. A taxa de sobrevivência a 12 meses era de 84,3% (IC95% 78,4 a 90,2) no grupo alectinib, e de 82,5% (IC95% 76,1 a 88,9) no grupo crizotinib.

Estes dados podem ser observados na Figura 3.

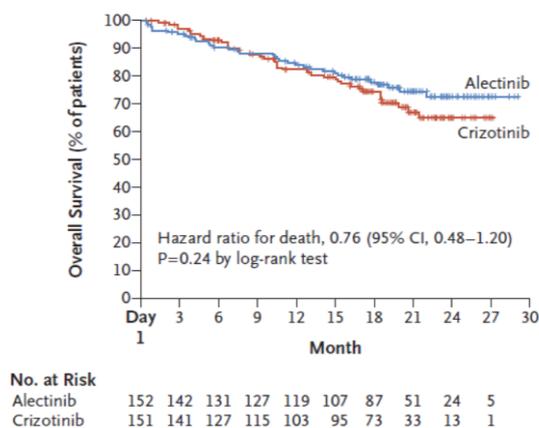


Figura 3: Sobrevivência global

### Segurança

Observaram-se eventos adversos em 146/151 doentes (97,0%) no grupo crizotinib, e em 147/152 doentes (97,0%) no grupo alectinib. Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 76/151 doentes (50,0%) no grupo crizotinib, e em 63/152 doentes (41,0%) no grupo alectinib. Observaram-se eventos adversos fatais em 7/151 doentes (5,0%) no grupo crizotinib, e em 5/152 doentes (3,0%) no grupo alectinib. Interromperam o tratamento por eventos adversos 19/151 doentes (13,0%) no grupo crizotinib, e em 17/152 doentes (11,0%) no grupo alectinib. Náuseas, vômitos, diarreia, subida da transaminases, tonturas, alterações da visão, e alopecia, foram mais frequentes com o crizotinib, enquanto aumentos de bilirrubina, aumento de peso, mialgias, dor musculo-esquelética, anemia, e reações fotossensibilidade foram mais frequentes com o alectinib.

A qualidade da evidência foi classificada como alta para o *outcome* sobrevivência livre de progressão, como baixa para o *outcome* sobrevivência global, e como moderada para todos os outros *outcomes*. A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Esta classificação significa baixa certeza de resultados. A nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Assim, concluiu-se que o medicamento alectinib, em monoterapia, no tratamento em primeira linha de doentes adultos, com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK),

foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado não quantificável face ao crizotinib.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos: (1) um estudo randomizado, aberto, multicêntrico, de fase III que comparou alectinib versus crizotinib em doentes adultos não tratados previamente, com rearranjo ALK (ALK-positivo), indicou que o alectinib esteve associado a um aumento da sobrevivência livre de progressão, uma vez que a mediana da sobrevivência livre de progressão para o alectinib não foi alcançada (IC95% 17.7 meses, não estimável) vs 11.1 meses para o crizotinib (IC95% 9.1, 13.1); HR 0.47 (IC95% 0.34, 0.65,  $p < 0.0001$ ); (2) não existiram diferenças na segurança entre o alectinib e o crizotinib; (3) o medicamento alectinib esteve associado a um maior tempo até progressão do SNC, estatisticamente significativo, em comparação com o crizotinib.

Os dados de sobrevivência global são imaturos, o que não permite tirar conclusões robustas.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<b>Termos de comparação</b>	Alectinib vs crizotinib
<b>Tipo de análise</b>	Análise de custo-utilidade
<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

1. Resumo das características do medicamento
2. Alectinib as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with alk positive advanced non-small cell lung cancer. EUnethTA report. Ludwig Boltzmann Institut. Health Technology Assessment. DSD: Horizon Scanning in Oncology No.77, disponível em [https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/PTJA03\\_Alectinib\\_Final\\_Assessment\\_Report-revised\\_version\\_Feb\\_2018.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/PTJA03_Alectinib_Final_Assessment_Report-revised_version_Feb_2018.pdf)
3. Peters S et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377: 829-838