

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ALECENSA (ALECTINIB)

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

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

22/03/2022

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 14/03/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Alectinib

Nome do medicamento: Alecensa

Apresentação(ões): 224 cápsulas, doseadas a 150 mg, com o n.º de Registo 5704838

Titular da AIM: Roche Registration GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Alecensa, em monoterapia, é indicado para o tratamento de doentes adultos, com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) **tratados previamente com crizotinib e quimioterapia com duplete contendo platina.**

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Alecensa (alectinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: Alecensa, em monoterapia, é indicado para o tratamento de doentes adultos, com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) tratados previamente com crizotinib.

Na subpopulação de doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), tratados previamente com crizotinib e quimioterapia com duplete contendo platina (3ª linha de tratamento), alectinib foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado face a quimioterapia (docetaxel e pemetrexedo).

Não foi possível avaliar o benefício adicional do alectinib na sub-população de doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), tratados previamente com crizotinib (2ª linha de tratamento) por não ter sido submetida evidência comparativa nesta sub-população.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: Assim, alectinib apenas se encontra financiado em monoterapia, no tratamento de doentes adultos, com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) **tratados previamente com crizotinib e quimioterapia com duplete contendo platina.**

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento 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.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Caracterização da doença

De acordo com os dados do “Programa Nacional para as doenças oncológicas de 2017” o cancro do pulmão encontra-se entre os 5 tumores mais frequentes e é, a nível nacional, o que apresenta maior mortalidade. Em 2015 registaram-se 4015 óbitos com uma taxa de mortalidade padronizada de 24,9%. Continua a haver um aumento do número de óbitos, sobretudo no sexo feminino, onde se registou um aumento de 15% da mortalidade. No sexo masculino, onde se continua a observar a grande maioria dos óbitos, nota-se uma evolução positiva, da taxa de mortalidade padronizada, em linha com a diminuição de incidência observada em 2012.

O Cancro do Pulmão apresenta-se em cerca de 60% dos casos em estadio avançado, apenas com indicação para terapêutica sistémica, paliativa. Devido ao elevado número de doentes com apresentação em estadios avançados e à má resposta à quimioterapia desta doença a sobrevivência do cancro do pulmão é de 17% aos 5 anos.

O tabagismo ainda é a principal causa de cancro do pulmão no mundo. A epidemia de cancro do pulmão reflete a de tabagismo com 20 anos de recuo. Os padrões geográficos e temporais da doença refletem, em grande medida, o consumo de tabaco nas décadas anteriores. Tanto a prevenção do tabagismo como a cessação do tabagismo podem levar à redução de uma grande proporção de cancros na população. Em países com medidas efetivas de controlo do tabagismo, a incidência de cancro do pulmão começou a diminuir nos homens e atingiu um patamar para as mulheres. Em Portugal, a estabilização com tendência para a diminuição de novos casos nos homens nos últimos anos, refletem as mudanças de hábitos iniciadas na década de noventa do século XX. Nas mulheres tal inflexão na curva ainda não se nota.

O CPNPC representa cerca de 85% dos cancros do pulmão. Nos últimos 25 anos, a distribuição de tipos histológicos de CPNPC mudou: o carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermóide) diminuiu, enquanto o adenocarcinoma aumentou em ambos os sexos, correspondendo atualmente a 75-80% do total dos CPNPC.

A presença do oncogene de fusão ALK-EML4 foi identificada em 2007. É relativamente raro, encontrando-se em 4-7% dos adenocarcinomas. A mutação é mutuamente exclusiva do EGFR. Em não fumadores EGFR negativo, a frequência eleva-se para cerca de 33%. A histologia típica é o

adenocarcinoma. Os doentes são relativamente mais jovens que a média de idades do cancro do pulmão (cerca de 10 a 15 anos), não fumadores ou fumadores ligeiros.

O elevado número de mortos abaixo dos 65 anos faz com que este seja o cancro com maior número de anos vida perdidos e também um dos cancros com maior número de anos de vida útil perdidos.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Alectinib é um inibidor da tirosina quinase /ALK com bloqueio das vias STAT 3 e PI3K/AKT e indução de apoptose.

Apesar da atividade clínica do crizotinib no CPCNP positivo para rearranjo da ALK, verificou-se a aquisição de resistência relativamente precoce. A maioria dos doentes progride no primeiro ano de tratamento, sendo o SNC um dos locais de recidiva mais frequentes.

O desenvolvimento de resistência ao crizotinib dificulta o tratamento a longo prazo nestes doentes. A progressão sob crizotinib pode ser devido a mutações de resistência adquiridas no ALK, ganho do número de cópias do ALK, bypass por ativação de outras vias de sinalização alternativas. Cerca de metade dos doentes tratados com crizotinib apresentarem progressão, com metástases no SNC.

A resposta de lesões do SNC não tratadas previamente ao crizotinib foi bastante mais baixa do que a resposta da doença sistémica (18% vs 53%) segundo dados de uma análise conjunta de ensaios com crizotinib. Também a duração de resposta e tempo para progressão foram mais curtas em doentes com lesões no SNC não tratadas. Em 72% dos doentes o SNC foi o primeiro local de progressão. Para tal contribui o facto de o crizotinib ter escassa penetração no LCR.

Neste contexto, um fármaco que ultrapasse ou adie o aparecimento de resistências, designadamente em locais onde o crizotinib tem fraca penetração, como o SNC, pode preencher uma lacuna terapêutica.

Atualmente os doentes com CPNPC com translocação ALK que progridem após o crizotinib efetuam quimioterapia. Na prática temos três cenários possíveis:

1. Os doentes que efetuaram crizotinib após progressão de uma linha de quimioterapia com duplete de platina e pemetrexedo efetuam tratamento com Docetaxel 75mg/m² cada 21 dias, num número de ciclos que pode ir até 6.
2. Os doentes que efetuaram crizotinib após progressão de uma linha de quimioterapia com duplete de platina e não pemetrexedo efetuam tratamento com Pemetrexedo 500mg/m² cada 21 dias, num número de ciclos que pode ir até 6.

- Os doentes que efetuaram crizotinib sem quimioterapia prévia efetuam tratamento com platina (cisplatina 75mg/m² ou carboplatina AUC 5) e pemetrexedo cada 21 dias, num número de ciclos que pode ir até 6.

Relativamente ao posicionamento no arsenal terapêutico da doença, o alectinib pretende ser uma alternativa à quimioterapia efetuada após o crizotinib.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional do alectinib na indicação “para o tratamento de doentes adultos, com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) tratados previamente com crizotinib”.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados para avaliação do alectinib.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

Sub-população	Intervenção	Comparador
1. Doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), tratados previamente com crizotinib (2ª linha)	<ul style="list-style-type: none"> Alectinib 	<ul style="list-style-type: none"> Cisplatina + Pemetrexedo (histologia não escamosa); Cisplatina + gemcitabina (histologia escamosa)
2. Doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma	<ul style="list-style-type: none"> Alectinib 	<ul style="list-style-type: none"> Docetaxel (para quem fez previamente platina +

anaplásico (ALK), tratados previamente com crizotinib e quimioterapia (duplete contendo platina) (3ª linha)		pemetrexedo, ou histologia escamosa); <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pemetrexedo (para quem não fez previamente pemetrexedo e histologia não escamosa)
---	--	--

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 2. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 2: Outcomes e classificação da sua importância

Sobrevida global	Crítico
Sobrevida livre de progressão	Importante
Taxa de resposta	Importante
Qualidade de vida por escala validada	Crítico
Taxa de eventos adversos	Importante
Taxa de eventos adversos graves	Crítico
Interrupção por toxicidade	Crítico
Mortalidade relacionada com o medicamento	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Foi verificada a evidência submetida pela empresa, e considerou-se que o estudo relevante para a presente avaliação era o estudo ALUR comparando alectinib com pemetrexedo ou docetaxel em doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), tratados previamente com crizotinib e quimioterapia (duplete contendo platina), coincidindo assim com a sub-população 2 (Tabela 1).

Estudo ALUR

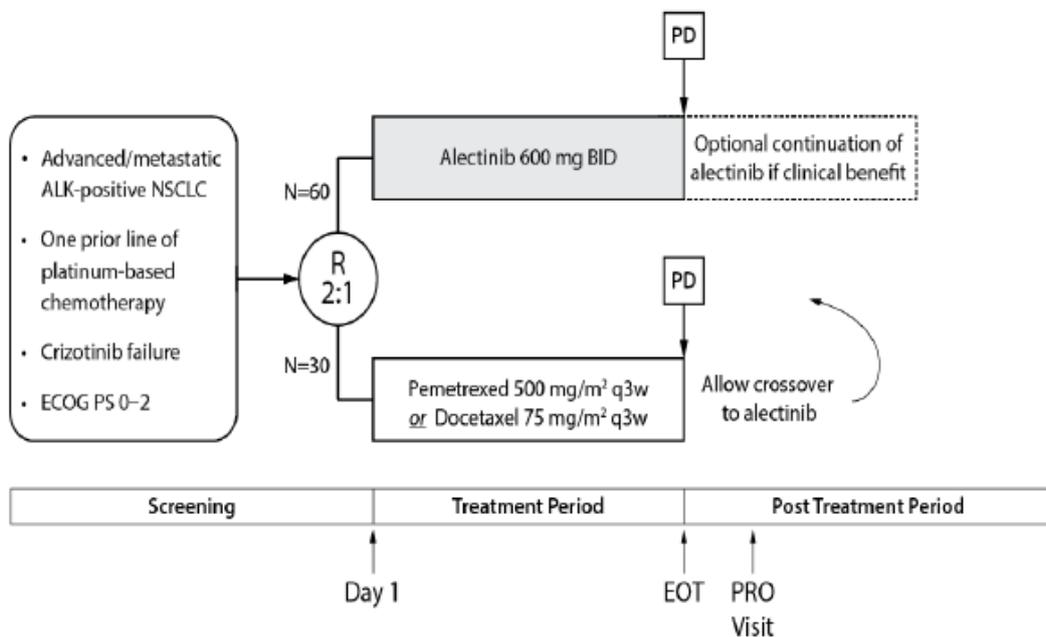
Desenho de estudo

O estudo ALUR foi um estudo multicêntrico, de fase 3, randomizado, aberto, que incluiu 107 doentes, com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), tratados previamente com crizotinib e quimioterapia (duplete contendo platina), que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem alectinib (n=136) ou quimioterapia [pemetrexedo ou docetaxel] (n=35), e avaliou a sobrevivência livre de progressão.

No grupo controlo, os doentes podiam receber pemetrexedo (com CPCNP com histologia não escamosa) ou docetaxel. Os doentes no braço do alectinib que mostravam progressão radiológica da doença podiam, à discrição do doente e do investigador, continuar a receber alectinib, desde que entendessem que o doente podia beneficiar com o tratamento. Os doentes com progressão da doença no braço da quimioterapia com progressão radiológica documentada, podiam mudar (*crossover*) para receber tratamento com alectinib. Aos doentes no braço da quimioterapia que descontinuaram o tratamento por outros motivos que não a progressão da doença, não foi oferecida a possibilidade de mudarem de tratamento para alectinib. Os resultados do estudo referem-se a uma análise interina, datada de 26 de Janeiro de 2017, quando se tinham observado 50 eventos PFS e estavam incluídos 107 doentes.

A inclusão de doentes assegurou que pelo menos 50% dos doentes aleatorizados apresentavam basalmente metástases do sistema nervoso central. O desenho do estudo é apresentado na Figura 1.

Figura 1: Desenho do estudo ALUR



ALK = anaplastic lymphoma kinase; BID = twice daily; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EOT = End of Treatment; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD = progressive disease; PRO = patient-reported outcome; PS = performance status; q3w = every 3 weeks; R = randomization.

Note: To ensure comparability between treatment groups, patients were randomized using the following stratification factors: ECOG PS (0/1 vs. 2); and CNS metastases at baseline (yes vs. no). In addition, patients with baseline CNS metastasis were stratified by history of radiotherapy (yes vs. no). Enrollment caps were used to ensure that at least 50% of randomized patients had baseline CNS metastases.

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com pelo menos 18 anos de idade, com o diagnóstico de doentes com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado ou recorrente (estadio IIIB não elegível para tratamento multimodalidade) ou metastático (estadio IV), positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), tratados previamente com crizotinib e quimioterapia (duplete contendo platina). A positividade para ALK foi determinada por um teste de fluorescência de hibridização *in situ* (FISH) ou por um teste de imunohistoquímica validado.

Os doentes tinham de ter recebido duas linhas prévias de tratamento sistémico para doença avançada ou metastática (estadio IIIB ou IV), que incluiu uma linha de quimioterapia à base de platina e uma linha de crizotinib, com progressão sob ou intolerância ao crizotinib.

Nos doentes que apresentaram previamente metástases da leptomeninge ou do sistema nervoso central, atualmente assintomáticas, as lesões do sistema nervoso central assintomáticas foram tratadas de acordo com a prática clínica local, à discrição do investigador. No caso de os doentes apresentarem sintomas ou sinais neurológicos devido a metástases do sistema nervoso central, e

estivesse indicado tratamento local (cirurgia ou radioterapia) os doentes deviam previamente ser submetidos a esse tratamento e, no caso de radioterapia, esta devia terminar pelo menos 14 dias antes da entrada em estudo. Doentes com metástases do sistema nervoso central sintomáticas não elegíveis para radioterapia podiam também ser incluídos.

Os doentes tinham de apresentar doença mensurável (pelo RECIST 1,0), ter um estado de performance ECOG de 0 a 2, e ter uma expectativa de vida de pelo menos 12 semanas.

Os doentes tinham de ter função hematológica (hemoglobina igual ou superior a 9,0 grama por decilitro, contagem de neutrófilos igual ou superior a 1500 células por microlitro, e plaquetas igual ou superior a 100×10^9 por litro), e função renal (taxa de filtração glomerular, estimada pela formula do MDRD, de pelo menos 45 mililitros por minuto por 1,73 metros quadrados) adequadas.

Os critérios de exclusão incluíam a presença de doenças malignas nos 3 anos anteriores, tratamento prévio com outro inibidor ALK que não o crizotinib, problemas gastrintestinais que pudessem afetar a absorção de medicações orais (por exemplo, síndromas de malabsorção ou status pós resseção major do intestino), doença hepática (caracterizada por um valor de transaminases [ALT ou AST] superior a 2,5 vezes o limite superior do normal confirmado por 2 determinações consecutivas [nos doentes com metástases hepáticas superior a 5 vezes o limite superior do normal]; diminuição da função excretória com bilirrubinas elevadas; outras alterações de doença hepática descompensada como coagulopatia, encefalopatia hepática, hipoalbuminémia, ascite, ou hemorragia por varizes esofágicas; hepatite aguda viral, autoimune ou alcoólica).

Não foram ainda incluídos doentes com história prévia de transplante de órgão, que apresentassem bradicardia sintomática ou intervalo QT corrigido superior a 470 ms, medicados com inibidores ou indutores potentes do citocromo P450 (CYP) nos 14 dias anteriores, ou doentes com história de hipersensibilidade aos fármacos de estudo ou não elegíveis para esses fármacos.

Foram ainda excluídos doentes grávidas ou a amamentar, com positividade para o HIV.

Randomização

Os doentes foram randomizados, na relação de 2:1, para receber, em regime aberto, alectinib oral ou quimioterapia (pemetrexedo ou docetaxel) através de um procedimento de randomização estratificada por blocos.

A randomização dos doentes foi estratificada por estado de performance ECOG (0 ou 1 versus 2), presença de metástases no sistema nervoso central (sim vs não), e história de radioterapia prévia para lesões do sistema nervoso central (sim vs não).

A randomização e as alocações aos braços de tratamento foram feitas centralmente através de um sistema de voz/web interativo.

Ocultação

O estudo ALUR foi um estudo aberto. Como medidas de minimização de viés, os braços a que os doentes estavam alocados estavam ocultos para a equipa que fez a análise primária, assim como para os elementos que fizeram as avaliações tumorais centralmente.

Procedimentos

Os doentes foram aleatorizados para alectinib, 600 mg BID por via oral, tomado com a comida de manhã e à noite, ou para quimioterapia com pemetrexedo (500 miligramas por metro quadrado) ou docetaxel (75 miligramas por metro quadrado) endovenoso, até progressão de doença, toxicidade intolerável, morte, ou retirada do consentimento. No caso de falha na toma do alectinib, os doentes podiam tomar essa dose, a menos que faltasse menos de 6 horas para a próxima dose. O pemetrexedo foi administrado de acordo com o RCM local, tendo, como uma medida profilática para reduzir o efeito de toxicidade do medicamento, todos os doentes sido medicados com ácido fólico e vitamina B12, e com dexametasona 4 mg no dia prévio, no próprio dia, e no dia seguinte de administração do pemetrexedo. O docetaxel foi administrado de acordo com o RCM local, tendo todos os doentes sido premedicados com corticosteroides de acordo com a prática local.

Os procedimentos do estudo no grupo alectinib estão descritos na Tabela 3. Estes procedimentos são sobreponíveis aos utilizados no grupo da quimioterapia.

Tabela 3: Procedimentos no grupo alectinib do estudo ALUR

Assessment	Screening		Treatment Period ^a (± 7 Days for Visits; ± 3 Days for Safety Visits)									Post-Treatment Visit ^c	Post-progression visits on alectinib treatment in case of TBP (q6w, ± 7 days) until PD, unacceptable toxicity or withdrawal	Survival follow-up and subsequent NSCLC treatment (every 3 months)	
	Days -28 to 0	Days -3 to 0	Visit 0 Baseline Wk 0	Safety Visit ^b Wk 2	Visit 1 Wk 3	Safety Visit ^b Wk 4	Visit 2 Wk 6	Safety Visit ^b Wk 8	Safety Visit ^b Wk 10	Visit 3 Wk 12	All subsequent visits (every 6 weeks until PD, death, or withdrawal from study prior to PD)				
Informed consent	x														
Demographics	x														
Medical history	x														
Pregnancy test ^d		x	Repeated only if necessary												
Physical examination ^e	x		X	Only if clinically necessary											
Vital signs (BP, pulse) ^f	x		X		x		x			x	x		x		
ECOG PS	x		X		x		x			x	x	x	x		
ECG ^g			x ^h							x	Week 24, every 12 weeks thereafter and at PD		x ⁱ		
Hematology ^j	x		x ^h		x		x			x	x		x		
Biochemistry ^j	x		x ^h	x ^k	x	x ^k	x	x ^k	x ^k	x	x		x		
Urinalysis	x		x ^h	Only if clinically necessary										x ⁱ	
Concomitant medications	x		X	x	x	x	x	x	x	x	x		x		
Optional tumor sample ^l			X								At PD				
Mandatory archival tumor sample (as many as available) ^m			X												
Plasma for detection of exploratory biomarkers, including ALK mutations (20 mL of blood)			X				x			x	x				
Tumor assessment ⁿ	x ^o		x ^o				x			x	x ^p				
MRI scan of the brain	x ^o		x ^o				x			x	x ^p				
PK samples (2 mL blood) ^q			X		x		x								
PRO (EORTC QLQ-C30/ILC13/BN20, EQ-5D-5L) ^r			X		x		x			x	x	x			
Alectinib ^s			600 mg BID										600 mg BID		
Adverse events ^t	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Subsequent therapy for NSCLC												x		x	
Alectinib dispensing (bottles to dispense) ^u			1		1		2			3	3 bottles every 12 weeks, starting from Visit 3				

Os exames radiográficos foram realizados cada 6 semanas até à progressão da doença. A resposta foi avaliada pelo investigador com base em exame físico, tomografia axial computadorizada (TAC), e

ressonância magnética (MRI). A resposta foi também avaliada por revisão centralizada. A observação de uma resposta completa ou parcial (RECIST v1.1) tinha de ser confirmada por uma segunda avaliação feita pelo menos 4 semanas depois.

A morbidade, qualidade de vida, e tolerabilidade foram avaliados pelos questionários *European Organization for the Research and Treatment of Cancer* (EORTC), *Questionnaire Core 30* (QLQ-C30), e *Lung Cancer Module* (QLQ-LC13). Adicionalmente, foi usado o módulo com 3 itens do EORTC QLQ-BN20 para avaliar a morbidade relacionada com metástases do sistema nervoso central.

O questionário EORTC QLQ-C30 inclui 30 questões gerando 5 pontuações funcionais (física, função, cognitiva, emocional e social), uma pontuação global de estado de saúde/qualidade de vida, uma pontuação de uma escala de 3 sintomas (fadiga, dor, e náuseas e vômitos), e uma pontuação que capta a situação em relação a cada um de 6 itens (dispneia, perda de apetite, distúrbio do sono, obstipação, diarreia, e carga financeira percebida).

O módulo EORTC QLQ-LC13 avalia a situação em relação a cada um dos seguintes itens: dor torácica, dor no ombro/braço, dor noutros locais, tosse, dor na boca, disfagia, neuropatia periférica, alopecia, e hemoptises.

O EORTC QLQ-BN20 avalia problemas como cefaleias, problemas com coordenação/equilíbrio, e dificuldade em comunicar ideias.

Os doentes preenchem os questionários usando um dispositivo eletrónico.

Outcomes

O *outcome* de eficácia primária foi a sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador, definida como o tempo desde a randomização até à progressão da doença confirmada, de acordo com os critérios RECIST V1.1, ou morte de qualquer causa. Os doentes que saíram do estudo, ou perdidos para *follow up*, sem documentação prévia de progressão foram censurados na data da última avaliação. Os doentes sem uma avaliação adequada da doença após o *baseline*, foram censurados na data da randomização. A análise de eficácia primária foi efetuada na população *intention-to-treat*.

Os *outcomes* secundários de eficácia incluíram a sobrevivência global, a resposta global, a taxa de melhoria sustentada nas variáveis hematológicas, e segurança.

A segurança foi avaliada de forma descritiva na população de doentes que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo, utilizando os *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (versão 4.0).

A taxa de resposta global foi definida como a percentagem de doentes que atingiram uma resposta completa ou parcial, avaliada pelo RECIST v1.1. A taxa de resposta global foi avaliada pelo investigador e por comissão central de revisão. Os doentes sem avaliações post-basais foram classificados como não respondedores. A taxa de resposta global nos doentes com metástases do sistema nervoso central basalmente foi definida do mesmo modo para as lesões do sistema nervoso central.

A taxa de controlo da doença foi definida como a percentagem de doentes que atingiram resposta completa, resposta parcial ou doença estável durante pelo menos 5 semanas, avaliada pelo RECIST v1.1. A taxa de controlo da doença foi avaliada pelo investigador e por comissão central de revisão. Os doentes sem avaliações post-basais foram classificados como não respondedores. A taxa de controlo da doença nos doentes com metástases do sistema nervoso central basalmente foi definida do mesmo modo para as lesões do sistema nervoso central.

A duração da resposta foi definida como o tempo desde a data da resposta (completa ou parcial) até à data de progressão documentada da doença ou morte. A duração da resposta foi avaliada pelo investigador e por comissão central de revisão. A duração da resposta nos doentes com metástases do sistema nervoso central basalmente foi definida do mesmo modo para as lesões do sistema nervoso central.

A sobrevivência global foi definida como o tempo desde a randomização até à morte por qualquer causa. Os doentes sem um evento foram censurados na última data em que se sabia estarem vivos.

O tempo para a progressão no sistema nervoso central foi definido como o tempo desde a randomização até à evidência radiográfica de progressão no sistema nervoso central.

Análise estatística

Estimou-se que a ocorrência de 50 eventos de morte ou progressão da doença, numa amostra de 90 doentes (60 doentes alectinib e 30 doentes quimioterapia) forneceria um poder de 80% para detetar uma melhoria mediana na PFS de 3 para 7 meses (ou seja, um hazard ratio de progressão

ou morte de 0,43), comparando o alectinib com quimioterapia, com o uso de um teste *log-rank* bilateral, a um nível de alfa de 0,05. Os dados utilizados para a estimativa do tamanho da amostra encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4: Estimativa do tamanho da amostra

Primary endpoint	Median Time to PFS (Chemo vs. Alectinib) months/HR	Number of Patients/Events	Number of Patients Per Treatment arm (Chemo vs. Alectinib)
PFS	3 vs. 7/0.43	90/50	30 vs. 60
Key Secondary endpoint	Response (Chemo vs. Alectinib)	Number of Patients	
C-ORR ^a	15% vs. 55%	24	8 vs. 16

C-ORR=CNS objective response rate; HR=hazard ratio; PFS=progression-free survival.

Note: 80% power, two-sided alpha test at 0.05; 2:1 randomization.

^a Patients with measurable CNS metastases at baseline, 70% power, one-sided test at 0.05.

Se a superioridade na sobrevivência livre de progressão fosse demonstrada, os *outcomes* secundários seriam testados de forma hierarquizada. Não foi feito qualquer ajustamento para multiplicidade.

As análises de eficácia foram realizadas na população *intent-to-treat*, definida como todos os doentes randomizados independentemente de terem ou não recebido o tratamento, de acordo com os grupos a que foram alocados.

A análise de eficácia primária utilizou o modelo de regressão de Cox com o grupo de tratamento como co-variável. O modelo foi estratificado por estado funcional ECOG (0 ou 1 vs 2), e presença de metástases no sistema nervoso central (sim vs não). A sobrevivência livre de progressão de cada braço de tratamento foi estimada através de curvas de Kaplan-Meier. As análises de eficácia primária foram realizadas na população *intent-to-treat* e per protocolo.

As análises de eficácia secundária seguiram um procedimento hierárquico, em que primeiro foi avaliada a taxa de resposta objetiva (melhor resposta global) do sistema nervoso central (C-ORR) avaliada por comissão de revisão independente. Os intervalos de confiança a 95% foram calculados pelo método de Clopper-Pearson. A diferença na C-ORR entre grupos foi testada pelo teste do Qui quadrado (unilateral). Foi estimado o odds ratio do alectinib vs quimioterapia, e calculados os

correspondentes intervalos de confiança a 90% e 95%. Não é clara qual foi a sequência hierárquica que foi seguida, mas os *outcomes* secundários incluíram sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador e por comissão de revisão independente, taxa de resposta objetiva avaliada pelo investigador e comissão de revisão independente, taxa de controlo da doença avaliada pelo investigador e comissão de revisão independente, duração da resposta avaliada pelo investigador e comissão de revisão independente, tempo até à progressão avaliada pelo investigador e comissão de revisão independente, e sobrevivência global. O estudo não tinha poder estatístico para avaliar sobrevivência global.

As avaliações de segurança foram realizadas na população de segurança que incluiu todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo, analisada de acordo com a medicação recebida.

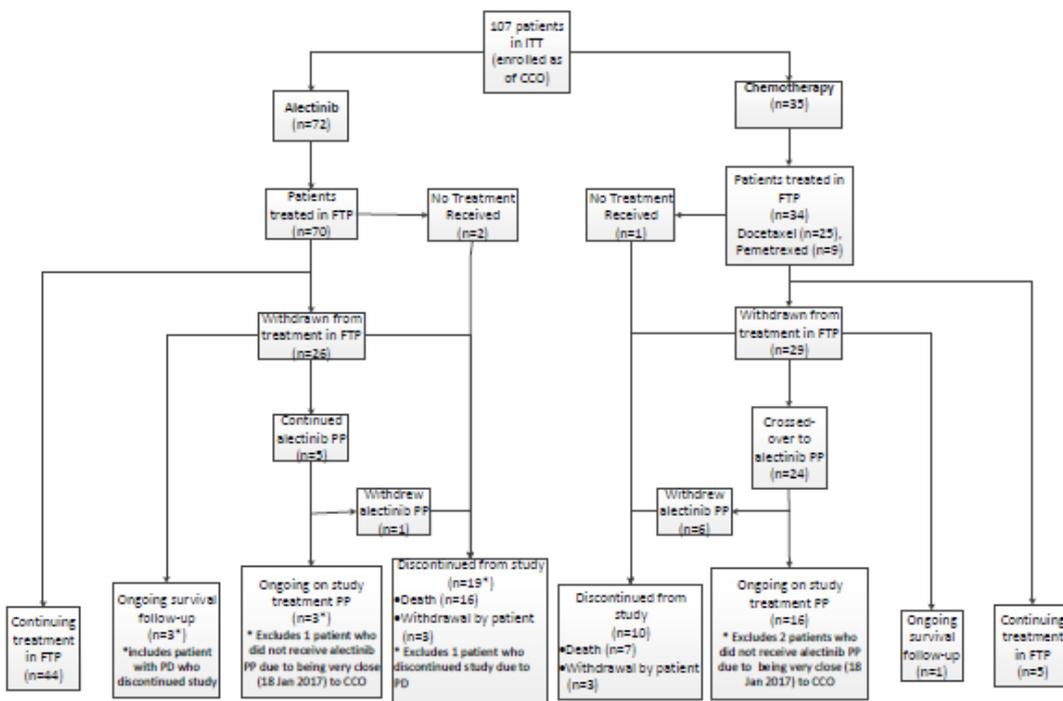
Resultados

Fluxo de doentes

O estudo incluiu 107 doentes, dos quais 72 foram alocados a alectinib e 75 foram alocados a quimioterapia, que foram incluídos na análise de eficácia primária. Os dados referem-se a uma análise interina, quando já estavam incluídos todos os doentes (n=107), quando tinham ocorrido 50 eventos (dos 50 eventos estimados como necessários [100%]), e refere-se à data de 26 de janeiro de 2017.

A Figura 2 descreve o fluxo global de doentes.

Figura 2: Fluxo de doentes



CCO=clinical cutoff; FTP=first treatment period; PD=progressive disease; PP=post-progression.

Source: [t-disc-fas](#) and [t-disc-itt](#)

Descontinuaram o tratamento, 26/70 doentes (37%) no grupo alectinib e 29/34 doentes (85%) no grupo quimioterapia, a maioria por progressão da doença (29% no grupo alectinib e 66% no grupo quimioterapia). Os motivos de descontinuação de tratamento são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Descontinuação de tratamento

	Alectinib (n=72) n (%)	Chemotherapy (n=35) n (%)	
Randomized patients, n	72 (100.0)	35 (100.0)	
		Docetaxel	Pemetrexed
Treated patients in FTP ^a , n (%)	70 (97.2)	25 (71.4)	9 (25.7)
Subjects who discontinued treatment in the FTP ^b , n (%)	26 (37.1)	22 (88.0)	7 (77.8)
Primary reason for early discontinuation from treatment ^b , n (%)			
AE		1 (4.0)	
Death	3 (4.3)	3 (12.0)	
Withdrawal by patient	2 (2.9)	1 (4.0)	
Progression of disease	20 (28.6)	16 (64.0)	7 (77.8)
Other	1 (1.4)	1 (4.0)	

AE = adverse event; FTP = first treatment period.

Note: Treated patients were all patients who received any amount of study treatment.

^a Percentages were based on the number of treated patients.

^b Percentages were based on the number of patients who were treated with the corresponding treatment.

Source: [t-disc-itt](#)

Após a progressão, 5 doentes no grupo alectinib continuaram tratamento com alectinib e 24 doentes no grupo quimioterapia passaram a receber alectinib (crossover). A descontinuação do tratamento durante o período pós progressão encontra-se na Tabela 6.

Tabela 6: Descontinuação de tratamento no período pós progressão

	Alectinib (n=72) n (%)	Chemotherapy (n=35) n (%)
Subjects who continued/crossed over to alectinib treatment post-progression ^a , n (%)		
Yes	5 (7.1)	24 (70.6)
No	21 (30.0)	5 (14.7)
Missing or Not Applicable	44 (62.9)	5 (14.7)
Subjects who discontinued alectinib treatment post-progression ^b , n (%)		
Yes	1 (25.0)	6 (27.3)
No	3 (75.0)	16 (72.7)
Primary reason for early discontinuation from alectinib treatment post-progression ^b , n (%)		
AE		1 (4.5)
Death		1 (4.5)
Progression of disease		4 (18.2)
Other	1 (25.0)	

AE = adverse event.

Note: Treated patients were all patients who received any amount of study treatment.

^a Percentages were based on the number of treated patients.

^b Percentages were based on the number of patients who were treated with alectinib treatment post-progression.

Source: [t-disc-itt](#)

A proporção de doentes que saíram do estudo encontra-se na Tabela 7.

Tabela 7: Descontinuação de tratamento no período pós progressão

	Alectinib (n=72) n (%)	Chemotherapy (n=35) n (%)
Subjects who discontinued the trial ^a , n (%)	20 (27.8)	10 (28.6)
Primary reason for early discontinuation from the trial ^a , n (%)		
Death	16 (22.2)	7 (20.0)
Withdrawal by patient	3 (4.2)	3 (8.6)
Progression of disease	1 (1.4)	

^a At any time.

Source: [t-disc-itt](#)

As populações analisadas encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8: Populações analisadas

	Alectinib	Chemotherapy	Total
Subjects who signed the informed consent (FAS), n			111
Subjects met all eligibility criteria, n			111
Randomized subjects ^a (ITT), n	72	35	107
Randomized subjects ^a with CNS metastases at baseline ^b (C-ITT), n (%) ^c	50 (69.4)	26 (74.3)	76 (71.0)
Randomized subjects ^a with measurable CNS metastases at baseline ^b (mC-ITT), n (%) ^c	24 (33.3)	16 (45.7)	40 (37.4)
Subjects in PP Population, n (%) ^c	69 (95.8)	33 (94.3)	102 (95.3)
Subjects in PP Population with measurable CNS metastases at baseline ^b (mC-PP), n (%) ^c	24 (33.3)	14 (40.0)	38 (35.5)
Treated subjects in the first treatment period ^d (SAF), n (%) ^c	70 (97.2)	34 (97.1)	104 (97.2)
Treated subjects in the first treatment period ^d with CNS metastases at baseline ^b (C-SAF), n (%) ^c	48 (66.7)	25 (71.4)	73 (68.2)
Treated subjects in the Post-Progression Treatment Period ^d , n (%) ^c	4 (5.6)	22 (62.9)	26 (24.3)
Treated subjects in the Post-Progression Treatment Period ^d with CNS metastases at baseline ^b , n (%) ^c	3 (4.2)	18 (51.4)	21 (19.6)

C-ITT=ITT population with CNS metastases at baseline; FAS=full analysis set; ITT=intent-to-treat; PP=per protocol population; C-SAF=safety population with CNS metastases at baseline; SAF=safety population.

^a Based on IxRS data.

^b Based on IRC data.

^c Counts and percentages are based on Randomized subjects.

^d Treated subjects are subjects with at least one drug administration in the corresponding treatment period.

Source: t-dispo-fas

Características basais dos doentes

A idade mediana foi de 57 anos (21-82), 83% dos doentes eram de raça branca, e 54% do sexo masculino. Do total, 8,3% no grupo alectinib e 14,3% no grupo quimioterapia apresentava um estado funcional ECOG 2. As características basais dos doentes são apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9: Características basais da população ITT

	Alectinib (N=72)	Chemotherapy (N=35)	Total (N=107)
Age (years)			
n (missing)	72 (0)	35 (0)	107 (0)
Mean (SD)	54.5 (12.6)	58.8 (10.4)	55.9 (12.1)
Median	55.5	59.0	57.0
25th ; 75th Percentile	45.5 ; 61.5	51.0 ; 68.0	49.0 ; 62.0
Min ; Max	21 ; 82	37 ; 80	21 ; 82
Age Category (years), n(%)			
<18			
18-64	60 (83.3)	25 (71.4)	85 (79.4)
65-84	12 (16.7)	10 (28.6)	22 (20.6)
Missing			
Sex, n(%)			
Male	41 (56.9)	17 (48.6)	58 (54.2)
Female	31 (43.1)	18 (51.4)	49 (45.8)
Missing			
Height ^a (cm)			
n (missing)	69 (3)	35 (0)	104 (3)
Mean (SD)	169.17 (9.69)	165.23 (10.69)	167.84 (10.16)
Median	169	165	167
25th ; 75th Percentile	164; 176	156; 170	161; 176
Min ; Max	144.0 ; 194.0	150.0 ; 190.0	144.0 ; 194.0
Weight ^a (kg)			
n (missing)	72 (0)	35 (0)	107 (0)
Mean (SD)	72.76 (15.82)	67.16 (13.23)	70.93 (15.19)
Median	70.10	67.00	69.00
25th ; 75th Percentile	60.75; 83.65	58.20; 73.00	60.00; 82.00
Min ; Max	47.3 ; 123.0	44.3 ; 97.0	44.3 ; 123.0

(continuação da Tabela 9)

	Alectinib (N=72)	Chemotherapy (N=35)	Total (N=107)
Ethnicity, n(%)			
Hispanic or Latino	5 (6.9)	4 (11.4)	9 (8.4)
Not Hispanic or Latino	61 (84.7)	29 (82.9)	90 (84.1)
Not reported	4 (5.6)	1 (2.9)	5 (4.7)
Unknown		1 (2.9)	1 (0.9)
Missing	2 (2.8)		2 (1.9)
Race, n(%)			
White	61 (84.7)	28 (80.0)	89 (83.2)
Asian	5 (6.9)	7 (20.0)	12 (11.2)
Unknown	5 (6.9)		5 (4.7)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (1.4)		1 (0.9)
ECOG Performance Status ^a, n(%)			
0	29 (40.3)	11 (31.4)	40 (37.4)
1	37 (51.4)	19 (54.3)	56 (52.3)
2	6 (8.3)	5 (14.3)	11 (10.3)
Missing			
Smoking Status, n(%)			
Never	35 (48.6)	16 (45.7)	51 (47.7)
Current	2 (2.8)	2 (5.7)	4 (3.7)
Previous	35 (48.6)	17 (48.6)	52 (48.6)
Missing			

Do total, 5/72 doentes (6,9%) no grupo alectinib e 0 (0%) no grupo quimioterapia apresentavam cancro do pulmão estadio IIIA, e 7/72 doentes (9,7%) no grupo alectinib e 5/35 doentes (14,3%) no grupo quimioterapia apresentavam doença estadio IIIB. As características basais da doença estão representadas na Tabela 10.

Tabela 10: Características basais do cancro do pulmão

	Alectinib (N=72)	Chemotherapy (N=35)	Total (N=107)
Histology, n(%)			
Adenocarcinoma	72 (100.0)	35 (100.0)	107 (100.0)
Initial diagnosis staging, n(%)			
Stage IIA		1 (2.9)	1 (0.9)
Stage IIIA	5 (6.9)		5 (4.7)
Stage IIIB	7 (9.7)	5 (14.3)	12 (11.2)
Stage IV	60 (83.3)	29 (82.9)	89 (83.2)
Disease stage at baseline, n(%)			
Stage IIIB	3 (4.2)	1 (2.9)	4 (3.7)
Stage IV	69 (95.8)	34 (97.1)	103 (96.3)
Local ALK testing, n(%)			
Yes	72 (100.0)	35 (100.0)	107 (100.0)
ALK local test result ^a , n(%)			
Positive	71 (98.6)	34 (97.1)	105 (98.1)
Indeterminate	1 (1.4)	1 (2.9)	2 (1.9)
Method used for local ALK test ^a , n(%)			
FISH			
Abbott catalog number 06N38-020	45 (62.5)	24 (68.6)	69 (64.5)
Abbott catalog number 06N43-020	4 (5.6)	2 (5.7)	6 (5.6)
Other	7 (9.7)	2 (5.7)	9 (8.4)
Missing			
IHC			
Ventana CE IVD: 06679072001	10 (13.9)	4 (11.4)	14 (13.1)
Other	6 (8.3)	3 (8.6)	9 (8.4)
Missing			
Other			
Missing			
ALK confirmatory test result ^a , n(%)			
Not Done	2 (2.8)		2 (1.9)
Negative			
Positive	12 (16.7)	5 (14.3)	17 (15.9)
Indeterminate			
Missing			
Method used for confirmation of local ALK test ^a , n(%)			
Not Done	2 (2.8)		2 (1.9)
Abbott catalog number 06N38-020	8 (11.1)	5 (14.3)	13 (12.1)
Abbott catalog number 06N43-020			
Ventana CE IVD: 06679072001	2 (2.8)		2 (1.9)
Missing	2 (2.8)		2 (1.9)

^a Percentages are based on the number of subjects with a local ALK testing.

Metástases do sistema nervoso central estavam presentes em 47/72 doentes (65,3%) no grupo alectinib, e em 26/35 doentes (74,3%) no grupo quimioterapia. Dos doentes tratados para metástases do sistema nervoso central, 23/28 doentes (82,1%) no grupo alectinib e 9/15 doentes (60,0%) no grupo quimioterapia foram tratados com radioterapia de todo o cérebro, e 2/28 doentes (7,1%) no grupo alectinib, e 5/15 doentes (33,3%) foram tratados com radiocirurgia. As características basais das metástases do sistema nervoso central estão representadas na Tabela 11.

Tabela 11: Metástases do sistema nervoso central no basal

	Alectinib (N=72) n (%)	Chemotherapy (N=35) n (%)	Total (N=107) n (%)
Any CNS metastases at baseline^a			
Yes	47 (65.3)	26 (74.3)	73 (68.2)
No	25 (34.7)	9 (25.7)	34 (31.8)
Missing			
If yes, was metastasis treated?^b			
Yes	28 (59.6)	15 (57.7)	43 (58.9)
No	19 (40.4)	11 (42.3)	30 (41.1)
Missing			
If treated, type of therapy^c			
Whole brain radiotherapy	23 (82.1)	9 (60.0)	32 (74.4)
Radiosurgery	2 (7.1)	5 (33.3)	7 (16.3)
Brain surgery		2 (13.3)	2 (4.7)
Other	3 (10.7)		3 (7.0)
Missing			

^a Based on eCRF data.

^b Percentage is based on number of subjects with CNS metastases at baseline.

^c Percentage is based on number of subjects with treated CNS metastases at baseline. A subject may be counted in more than one therapy (when multiple therapies are checked).

No basal, 86% dos doentes no grupo alectinib, e 83% no grupo quimioterapia apresentavam metástases em dois ou mais locais/órgãos. As características específicas do tumor, avaliadas pelo investigador (RECIST) estão representadas na Tabela 12.

Tabela 12: Características específicas do tumor, avaliadas pelo investigador (RECIST)

	Alectinib (N=72) n(%)	Chemotherapy (N=35) n(%)	Total (N=107) n(%)
Number of site/organs involved			
1	2 (2.8)	2 (5.7)	4 (3.7)
2	8 (11.1)	4 (11.4)	12 (11.2)
>2	62 (86.1)	29 (82.9)	91 (85.0)
Type of lesions			
Target only	8 (11.1)	6 (17.1)	14 (13.1)
Non-target only			
Target and non-target	64 (88.9)	29 (82.9)	93 (86.9)

Eficácia

A mediana da sobrevida livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente foi de 7,1 meses (IC95% 6,3 a 10,8) no grupo alectinib, e de 1,6 meses (IC95% 1,3 a 4,1) no grupo quimioterapia (*hazard ratio* 0,32; IC95% 0,17 a 0,59; P<0,001). Estes dados estão representados na Figura 3 e Tabela 13.

Figura 3: Sobrevida livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente

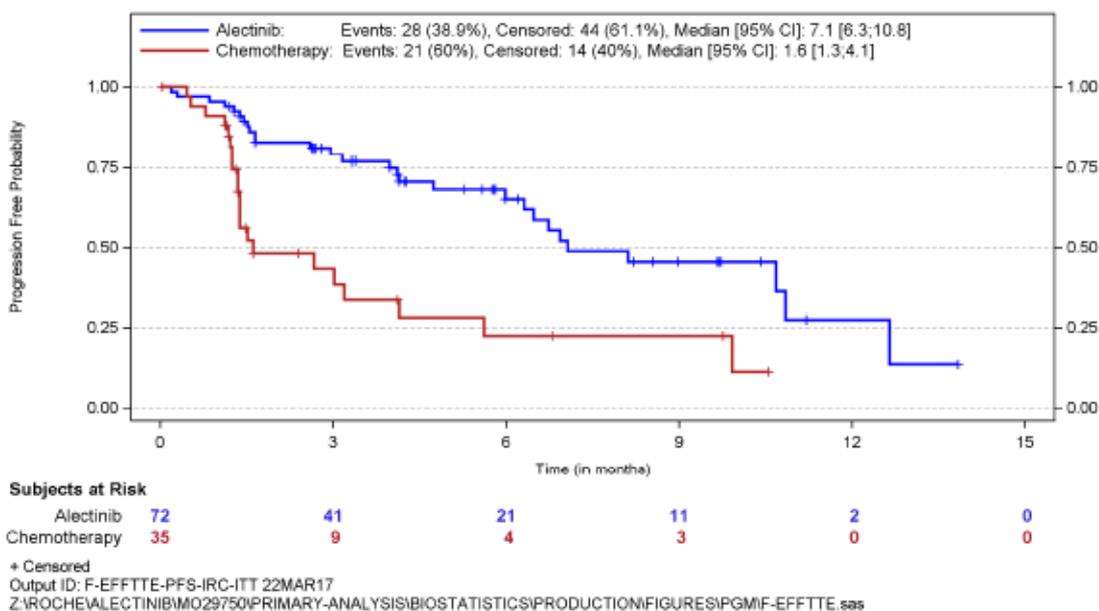


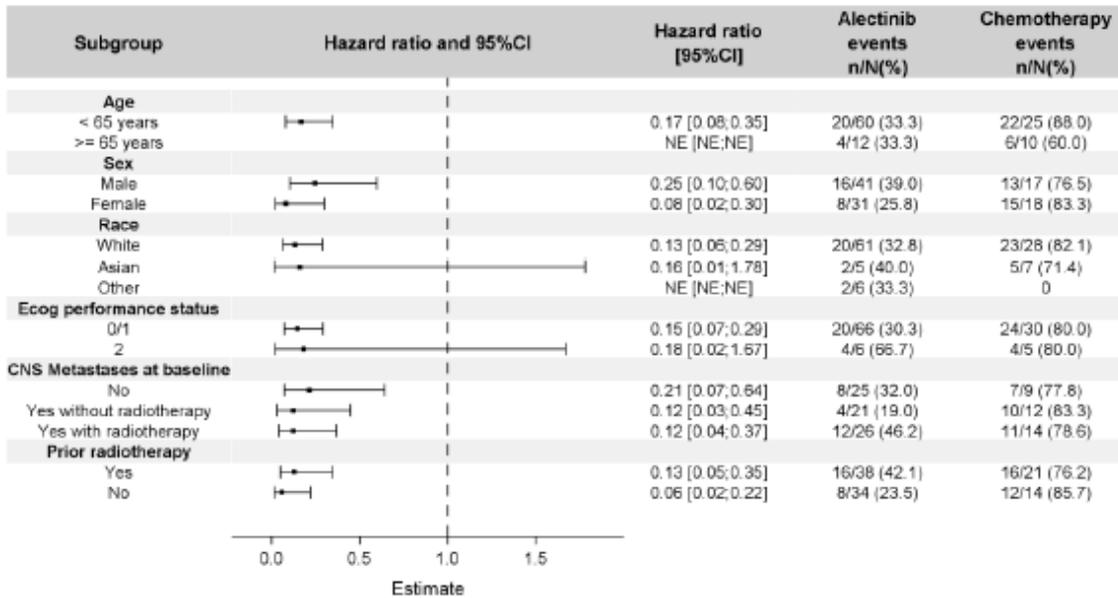
Tabela 13: Resultados de eficácia na população ITT

Parameter	Alectinib	Chemotherapy
Primary Efficacy Parameter: Progression-Free Survival		
ITT Population, per Investigator		
Patients with event (%)	n=72 24 (33.3%)	n=35 28 (80.0%)
Median duration of Survival (months) 95% CI	9.6 (6.9, 12.2)	1.4 (1.3, 1.6)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	0.15 (0.08, 0.29)	
p-value (log-rank)	<0.001	
Key Secondary Efficacy Parameter		
Overall Response Rate for Lesions in CNS (C-ORR)		
mC-ITT Population, per IRC		
Responders (%)	n=24 13 (54.2%)	n=16 0 (0.0%)
95% CI (Clopper-Pearson)	(0.33, 0.74)	(0.00, 0.21)
p-value (Chi-square)	<0.001	
Other Secondary Efficacy Parameters		
Progression-Free Survival		
ITT Population, per IRC		
Patients with event (%)	n=72 28 (38.9%)	n=35 21 (60.0%)
Median duration of Survival (months) 95% CI	7.1 (6.3, 10.8)	1.6 (1.3, 4.1)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	0.32 (0.17, 0.59)	
p-value (log-rank)	<0.001	
Overall Response Rate		
ITT Population, per Investigator		
Responders (%)	n=72 27 (37.5%)	n=35 1 (2.9%)
95% CI (Clopper-Pearson)	(0.26, 0.50)	(0.00, 0.15)
p-value (Chi-square)	<0.001	
Disease Control Rate		
ITT Population, per Investigator		
Patients with demonstrated response	n=72 58 (80.6%)	n=35 10 (28.6%)
95% CI (Clopper-Pearson)	(0.70, 0.89)	(0.15, 0.46)
Time to CNS Progression with Competing Events		
ITT Population, per IRC		
Patients with events (%)	n=72 9 (12.5%)	n=35 15 (42.9%)
Median time to CNS progression (months) 95% CI	NE (8.1, NE)	2.4 (1.4, NE)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)	0.14 (0.06, 0.36)	
p-value (log-rank)	<0.001	
C-ITT Population, per IRC		
Patients with events (%)	n=50 9 (18.0%)	n=26 13 (50.0%)
Median time to CNS progression (months) 95% CI	NE (6.8, NE)	1.6 (1.3, 9.9)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)	0.16 (0.06, 0.43)	
p-value (log-rank)	<0.001	
ITT Population without CNS metastases at baseline, per IRC		
Patients with events (%)	n=22 0 (0.0%)	n=9 2 (22.2%)
Median time to CNS progression (months)	NE	4.1
95% CI	(NE, NE)	(1.5, NE)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)	NE (NE, NE)	

C-ORR=CNS objective response rate; CNS=central nervous system; ITT=intent-to-treat; IRC=Independent Review Committee; NE=not evaluable.

A sobrevivência livre de progressão, avaliada pelo investigador, em diferentes sub-grupos é apresentada na Figura 4.

Figura 4: Sobrevivência livre de progressão, avaliada pelo investigador, em diferentes sub-grupos, na população ITT



Output ID: F-HR-PFS-ITT 24APR17
Z:\ROCHE\ALECTINIB\MO29750\PRIMARY-ANALYSIS\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\FIGURES\IPGMF\HR.sas

A taxa de resposta global, avaliada pelo investigador foi de 37,5% [IC95% 26 a 50] (observada em 27/72 doentes) no grupo alectinib, e de 2,9% [IC95% 0,0 a 15,0] (observada em 1/35 doentes) no grupo quimioterapia (diferença 34,6; IC95% 15 a 53; p<0,001). De acordo com a empresa, os resultados da taxa de resposta global avaliada por comissão de revisão independente confirmaram os resultados avaliados por investigador.

De acordo com a empresa, as premissas estatísticas iniciais foram atualizadas (alteração ao protocolo) durante o estudo, como resultado de informação adicional com origem em estudos de fase 2. Na altura do *cutoff*, o recrutamento ainda se encontrava em aberto. Os doentes incluídos imediatamente antes do *cutoff* estavam a ser seguidos há um curto período de tempo, pelo que não foi possível a confirmação das respostas nesta sub-população. Daqui resultou que 14% dos doentes nos 2 grupos não foram avaliáveis para progressão da doença.

À data do *cutoff* os dados de sobrevivência global favoreciam a quimioterapia, embora sem significado estatístico, mas estavam imaturos devido ao baixo número de eventos (22% no grupo

alectinib e 20% no grupo quimioterapia) na população ITT. A sobrevivência global mediana era de 12,6 meses (IC95% 9,7 a não avaliável) no grupo alectinib, e não avaliável no grupo quimioterapia (hazard ratio 0,89; IC95% 0,35 a 2,24). A interpretação dos dados de sobrevivência global é confundida pelo *crossover* de doentes para o braço alectinib.

A adesão aos questionários de qualidade de vida (avaliada pelo número de doentes que respondeu aos questionários em relação ao número de doentes que se encontravam vivos) foi variável. A adesão no basal ao EORTC QLQ-C30 foi de 91,7% no grupo alectinib, e de 88,6% no grupo de quimioterapia. Nas avaliações subsequentes, a adesão permaneceu acima de 70% no grupo alectinib, foi de 64,3% na semana 6, 77,8% na semana 12, 100% na semana 24, e abaixo de 70% nas restantes. De acordo com a empresa, a adesão ao questionário EORTC QLQ-LC13 foi semelhante. A adesão ao questionário EORTC QLQ-BN20 no basal foi de 78% no grupo alectinib, e de 57,7% no grupo de quimioterapia.

A análise do estado de saúde global e domínios funcionais mostrou melhorias clinicamente significativas (aumento de 10 pontos na pontuação) na saúde global em 35% no grupo alectinib e 20% no grupo de quimioterapia, na função física em 21% no grupo alectinib e 9% no grupo de quimioterapia, na capacidade funcional em 26% no grupo alectinib e em 20% no grupo de quimioterapia, e na função social em 18% no grupo alectinib e em 14% no grupo de quimioterapia. Não é fornecido o significado estatístico das diferenças.

Segurança

Foram observados eventos adversos em 54/70 doentes (77,1%) no grupo alectinib, e em 29/34 doentes (85,3%) no grupo quimioterapia. Eventos adversos graves ocorreram em 13/70 doentes (18,6%) no grupo alectinib, e em 5/34 doentes (14,7%) no grupo quimioterapia. Interrupção de tratamento por eventos adversos foi observada em 4/70 doentes (5,7%) no grupo alectinib, e em 3/34 doentes (8,8%) no grupo quimioterapia (Tabela 14).

Tabela 14: Incidência de eventos adversos

	Alectinib (N=70) n (%)	Chemotherapy (N=34) n (%)	Total (N=104) n (%)
Subjects with Any:			
TEAE	54 (77.1)	29 (85.3)	83 (79.8)
All CTC grade	54 (77.1)	29 (85.3)	83 (79.8)
Grade 1	43 (61.4)	18 (52.9)	61 (58.7)
Grade 2	32 (45.7)	18 (52.9)	50 (48.1)
Grade 3	16 (22.9)	12 (35.3)	28 (26.9)
Grade 4	5 (7.1)	3 (8.8)	8 (7.7)
Grade 5		1 (2.9)	1 (1.0)
>= Grade 3	19 (27.1)	14 (41.2)	33 (31.7)
Missing	1 (1.4)		1 (1.0)
Serious TEAE (SAE)	13 (18.6)	5 (14.7)	18 (17.3)
TEAE related to any study drug	35 (50.0)	22 (64.7)	57 (54.8)
Serious TEAE (SAE) related to any study drug	4 (5.7)	4 (11.8)	8 (7.7)
TEAE with fatal outcome		1 (2.9)	1 (1.0)
TEAE leading to treatment discontinuation of any study drug	4 (5.7)	3 (8.8)	7 (6.7)
TEAE leading to dose reduction of any study drug	3 (4.3)	4 (11.8)	-- ^a
TEAE leading to dose interruption of any study drug	13 (18.6)	3 (8.8)	-- ^a
TEAE of special interest			
Serious TEAE of special interest			
Selected TEAE	42 (60.0)	22 (64.7)	64 (61.5)

Distúrbios gerais ocorreram em 27% dos doentes no grupo alectinib e em 50% dos doentes no grupo quimioterapia, sendo os mais frequentes fadiga e astenia. Alterações gastrointestinais ocorreram em 27% dos doentes no grupo alectinib e em 38% dos doentes no grupo quimioterapia, sendo os mais frequentes náuseas e obstipação. Infecções ocorreram em 27% dos doentes no grupo alectinib e em 21% no grupo quimioterapia, sendo os mais frequentes pneumonia bacteriana e bronquite. Distúrbios musculo-esqueléticos ocorreram em 27% dos doentes no grupo alectinib e em 27% no grupo quimioterapia, sendo os mais frequentes mialgias e dor lombar. Alterações do sistema nervoso ocorreram em 23% dos doentes no grupo alectinib, e em 24% no grupo quimioterapia, sendo os mais frequentes cefaleias e tonturas. Distúrbios sanguíneos ocorreram em 17% dos doentes no grupo alectinib e em 32% no grupo quimioterapia, sendo os mais frequentes anemia e neutropenia. Alterações cutâneas ocorreram em 10% dos doentes no grupo alectinib e em 27% dos doentes no grupo quimioterapia, sendo o mais frequente alopecia.

Os eventos adversos mais frequentes (descritos em mais de 10% dos doentes) são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15: Eventos adversos mais frequentes (>10% dos doentes)

MedDRA Preferred Term	Alectinib (N= 70)	Chemotherapy (N= 34)
Patients with at least one adverse event, n (%)	54 (77)	29 (85)
Constipation	13 (19)	4 (12)
Anemia	10 (14)	4 (12)
Asthenia	7 (10)	5 (15)
Fatigue	4 (6)	9 (27)
Neutropenia	2 (3)	5 (15)
Nausea	1 (1)	6 (18)
Alopecia	0	6 (18)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

Os eventos adversos graves são apresentados na Tabela 16. Observou-se uma morte associada ao tratamento no grupo de quimioterapia, e nenhuma morte no grupo alectinib.

Tabela 16: Eventos adversos graves

MedDRA System Organ Class Preferred Term ¹	Alectinib (N=70) n (%)	Chemotherapy (N=34) n (%)	Total (N=104) n (%)
Subjects with any TEAEs	13 (18.6)	5 (14.7)	18 (17.3)
Infections And Infestations	3 (4.3)	2 (5.9)	5 (4.8)
Pneumonia	2 (2.9)		2 (1.9)
Abscess Jaw	1 (1.4)		1 (1.0)
Bronchitis	1 (1.4)		1 (1.0)
Lung Infection		1 (2.9)	1 (1.0)
Pneumonia Bacterial		1 (2.9)	1 (1.0)
Nervous System Disorders	4 (5.7)		4 (3.8)
Brain Oedema	1 (1.4)		1 (1.0)
Cerebellar Ataxia	1 (1.4)		1 (1.0)
Epilepsy	1 (1.4)		1 (1.0)
Syncope	1 (1.4)		1 (1.0)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	3 (4.3)		3 (2.9)
Ankle Fracture	1 (1.4)		1 (1.0)
Jaw Fracture	1 (1.4)		1 (1.0)
Skull Fractured Base	1 (1.4)		1 (1.0)
Wound Dehiscence	1 (1.4)		1 (1.0)
Renal And Urinary Disorders	3 (4.3)		3 (2.9)
Acute Kidney Injury	2 (2.9)		2 (1.9)
Renal Disorder	1 (1.4)		1 (1.0)
Blood And Lymphatic System Disorders		3 (8.8)	3 (2.9)
Anaemia		1 (2.9)	1 (1.0)
Febrile Neutropenia		1 (2.9)	1 (1.0)
Neutropenia		1 (2.9)	1 (1.0)
Cardiac Disorders	1 (1.4)		1 (1.0)
Myocardial Infarction	1 (1.4)		1 (1.0)
Hepatobiliary Disorders	1 (1.4)		1 (1.0)
Cholelithiasis	1 (1.4)		1 (1.0)

Alecensa (Alectinib)

(continuação da Tabela 16)

MedDRA System Organ Class Preferred Term ¹	Alectinib (N=70) n (%)	Chemotherapy (N=34) n (%)	Total (N=104) n (%)
Investigations	1 (1.4)		1 (1.0)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	1 (1.4)		1 (1.0)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	1 (1.4)		1 (1.0)
Invasive Ductal Breast Carcinoma	1 (1.4)		1 (1.0)
Psychiatric Disorders	1 (1.4)		1 (1.0)
Depression	1 (1.4)		1 (1.0)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	1 (1.4)		1 (1.0)
Haemoptysis	1 (1.4)		1 (1.0)
Vascular Disorders	1 (1.4)		1 (1.0)
Deep Vein Thrombosis	1 (1.4)		1 (1.0)
Gastrointestinal Disorders		1 (2.9)	1 (1.0)
Abdominal Pain		1 (2.9)	1 (1.0)
Diarrhoea		1 (2.9)	1 (1.0)
Nausea		1 (2.9)	1 (1.0)
Stomatitis		1 (2.9)	1 (1.0)

SOC are sorted in descending order of the total frequency count followed by alectinib frequency count. Within each SOC class, preferred term (PT) are sorted in descending order of the total frequency count followed by alectinib frequency count. A patient may be counted in more than one category.

¹ Adverse events are mapped using MedDRA v19.1.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional do alectinib foi depois analisado para cada *outcome*.

Sobrevivência global

Não se observaram diferenças na sobrevivência global entre o grupo alectinib e o grupo de quimioterapia. À data do *cutoff* os dados de sobrevivência global favoreciam a quimioterapia, embora sem significado estatístico, mas estavam imaturos devido ao baixo número de eventos (22% no grupo alectinib e 20% no grupo quimioterapia) na população ITT. A sobrevivência global mediana era de 12,6 meses (IC95% 9,7 a não avaliável) no grupo alectinib, e não avaliável no grupo quimioterapia (*hazard ratio* 0,89; IC95% 0,35 a 2,24). A interpretação dos dados de sobrevivência global é confundida pelo crossover de doentes para o braço alectinib.

Sobrevivência livre de progressão

O tratamento com alectinib esteve associado a maior aumento na sobrevivência livre de progressão. A mediana da sobrevida livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente foi de 7,1 meses (IC95% 6,3 a 10,8) no grupo alectinib, e de 1,6 meses (IC95% 1,3 a 4,1) no grupo quimioterapia, uma diferença de 5,5 meses (*hazard ratio* 0,32; IC95% 0,17 a 0,59; $P < 0,001$).

Taxa de resposta objetiva

O tratamento com alectinib esteve associado a uma maior proporção de taxa de resposta global do que o tratamento com quimioterapia. A taxa de resposta global, avaliada pelo investigador foi de 37,5% [IC95% 26 a 50] (observada em 27/72 doentes) no grupo alectinib, e de 2,9% [IC95% 0,0 a 15,0] (observada em 1/35 doentes) no grupo quimioterapia (diferença 34,6; IC95% 15 a 53; $p < 0,001$). De acordo com a empresa, os resultados da taxa de resposta global avaliada por comissão de revisão independente confirmaram os resultados avaliados por investigador.

Qualidade de vida por escala validada

O tratamento com alectinib parece ter estado associado a maior qualidade de vida do que o tratamento com quimioterapia. A análise do estado de saúde global e domínios funcionais mostrou melhorias clinicamente significativas (aumento de 10 pontos na pontuação) na saúde global em 35% no grupo alectinib e 20% no grupo de quimioterapia, na função física em 21% no grupo alectinib e 9% no grupo de quimioterapia, na capacidade funcional em 26% no grupo alectinib e em 20% no grupo de quimioterapia, e na função social em 18% no grupo alectinib e em 14% no grupo de quimioterapia. Não é fornecido o significado estatístico das diferenças.

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo número elevado de doentes que não respondeu aos questionários de qualidade de vida. A adesão aos questionários de qualidade de vida (avaliada pelo número de doentes que respondeu aos questionários em relação ao número de doentes que se encontravam vivos) foi variável. A adesão no basal ao EORTC QLQ-C30 foi de 91,7% no grupo alectinib, e de 88,6% no grupo de quimioterapia. Nas avaliações subsequentes, a adesão permaneceu acima de 70% no grupo alectinib, foi de 64,3% na semana 6, 77,8% na semana 12, 100% na semana 24, e abaixo de 70% nas restantes. De acordo com a empresa, a adesão ao questionário EORTC QLQ-LC13 foi semelhante. A adesão ao questionário EORTC QLQ-BN20 no basal foi de 78% no grupo alectinib, e de 57,7% no grupo de quimioterapia.

Eventos adversos

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas na incidência de eventos adversos entre grupos. Foram observados eventos adversos em 54/70 doentes (77,1%) no grupo alectinib, e em 29/34 doentes (85,3%) no grupo quimioterapia (risco relativo 0,904; IC95% 0,749 a 1,093; $p=0,298$).

Eventos adversos graves

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas na incidência de eventos adversos entre grupos. Eventos adversos graves ocorreram em 13/70 doentes (18,6%) no grupo alectinib, e em 5/34 doentes (14,7%) no grupo quimioterapia (risco relativo 1,263; IC95% 0,490 a 3,254; $p=0,629$).

Interrupção do tratamento por eventos adversos

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre grupos no número de interrupções de tratamento por toxicidade. Interrupção de tratamento por eventos adversos foi observada em 4/70 doentes (5,7%) no grupo alectinib, e em 3/34 doentes (8,8%) no grupo quimioterapia (risco relativo 0,648; IC95% 0,154 a 2,733; $p=0,554$).

Mortalidade relacionada com o fármaco de estudo

Observou-se uma morte associada ao tratamento no grupo de quimioterapia, e nenhuma morte no grupo alectinib.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa para os *outcomes* qualidade de vida, sobrevivência global, e mortalidade relacionada com o medicamento, e como baixa para todos os outros *outcomes*. A qualidade global da evidência foi classificada como baixa (Anexos. Tabela 17). Esta classificação significa baixa certeza de resultados. A confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Avaliação da evidência

Subpopulação 1 – Doentes adultos, com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) tratados previamente com Crizotinib (2ª linha)

Em relação à população 1 “Doentes adultos, com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) tratados previamente com Crizotinib (2ª linha) “e comparador duplete de platina “Cisplatina + Pemetrexedo (histologia não escamosa), Cisplatina + gemcitabina (histologia escamosa)” não foram presentes estudos

comparativos. Não foram identificados estudos comparativos para esta subpopulação através de pesquisa.

Considera-se, portanto, que não foram submetidos estudos que permitam determinar o VTA do alectinib relativamente aos comparadores “Cisplatina + Pemetrexedo (histologia não escamosa) Cisplatina + gemcitabina (histologia escamosa)”.

Foram analisados estudos que poderiam ser informativos para a subpopulação 1. Estão publicados dois estudos clínicos (e que correspondem aos 2 estudos principais que existem no EPAR):

ESTUDO NP28761. *A Phase I/II Study of the ALK Inhibitor CH5424802/ RO5424802 in Patients With ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib (publicado como Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial; Shaw AT et al; Lancet Oncol 17: 234–42, 2016).*

Estudo de fase II, multicêntrico, de braço único, sem ocultação

Crítérios de inclusão: CPCNP ALK-positivo avançado ou metastático (estádios IIIB-IV), progressão após crizotinib (era permitido tratamento prévio com quimioterapia), PS ECOG 0-2. Eram admitidos doentes com metástases cerebrais ou leptomeníngeas (tratadas ou não tratadas), se neurologicamente estáveis e assintomáticos.

Intervenção: tratamento com alectinib 600mg oral BID, em ciclos de 21 dias (a dose de alectinib podia ser reduzida por efeitos adversos em não mais que 2 níveis de dose – para 450 e 300 mg duas vezes por dia). O tratamento era mantido até progressão de doença, remoção do estudo ou morte.

Avaliação de resposta por IRC (critérios RECIST). A doença do SNC era avaliada por neurorradiologistas (critérios RECIST e RANO). Reavaliação de 6-6 semanas até ao 6º ciclo, depois de 9-9 semanas.

Variável primária: taxa de resposta objetiva (TR)

Variáveis secundárias: taxa de resposta no SNC, controlo da doença no SNC, progressão no SNC, SG (sobrevida global), SLP (sobrevida livre de progressão), duração da resposta, segurança, outcomes reportados pelo doente.

Resultados:

População ITT: 87 doentes; 3/4 dos doentes tinham recebido quimioterapia prévia para além de crizotinib. 52 (60%) tinham metástases no SNC quando incluídos, dos quais 34 tinham recebido radioterapia (16 desses tinham recebido radioterapia mais de 6 meses antes de iniciar alectinib).

Na análise mais recente, a mediana do tempo de *follow-up* foi de 9.9 meses (IQR 6.2-12.9).

Variável primária: 33 (48%, 95% CI 36–60) de 69 doentes tiveram uma resposta parcial (confirmação por IRC) ao alectinib. Após uma *updated analysis* à variável primária verificou-se uma taxa de resposta em 35 de 69 doentes (TR de 52% [CI 95% 40%-65%]) (avaliação por IRC). Dos 35 doentes com respostas objetivas na altura da revisão da análise, a duração média da resposta foi de 13.5 meses (CI 95%, 6.7 – não estimável).

Variáveis secundárias:

TR no SNC (C-TR): 75% (CI 95% 48%-93%). 16 doentes tinham doença mensurável do SNC baseline (11 submetidos a tratamento prévio com radioterapia). Aquando da atualização da análise, 4 (25%) tinham uma resposta completa do SNC, 8 (50%) uma resposta parcial baseada no IRC.

A duração da resposta no SNC foi de 11.1 meses (CI 95%, 10.8 – não estimável)

SLP: 8.1 meses (CI 95% 6.2-12.6) - IRC

A estimativa de SG aos 12 meses foi de 71% (CI 95% 61-81).

Efeitos adversos: os efeitos adversos mais comuns nos 87 doentes incluídos no estudo foram: obstipação (31 [36%]), fadiga (29 [33%]), mialgia (21 [24%]), edema periférico (20 [23%]). Náuseas e diarreia foram reportadas em 19 (22%) e 18 (21%) dos doentes, respectivamente.

Os efeitos adversos mais comuns de grau 3 e 4 foram o aumento nos valores laboratoriais, incluindo CK (7 [8%]), ALT (5 [6%]) e AST (4 [5%]).

Dois doentes faleceram na sequência de eventos adversos: 1 morte por hemorragia (doente sob anti coagulação), considerada pelo investigador como relacionada com o tratamento; 1 morte com doença em progressão e AVC, considerada não relacionada com o tratamento.

Descontinuação do fármaco: 2 doentes (2%) descontinuaram o fármaco do estudo por efeito adverso. Foi necessária a interrupção de dose em 31 (36%) dos 87 doentes e redução de dose em 14 doentes (16%).

Qualidade de vida: Melhoria no estado global de saúde (definida como um aumento de 10 ou mais pontos em relação à avaliação baseline) pelos questionários EORTC QLQ-C30 e QLQ-LC31. Esta melhoria foi notada na primeira avaliação às 6 semanas e mantida por pelo menos 2 visitas consecutivas.

Estudo NP28673: *An open-label, non-randomized, multicentre Phase I/II trial of alectinib (RO5424802) given orally to Non-Small Cell Lung Cancer patients who have ALK mutation and who have failed crizotinib treatment (publicado como: Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study; Ou SH et al; J Clin Oncol 34: 661-668, 2016)*

Estudo de fase II, multicêntrico, de braço único, sem ocultação.

Crítérios de elegibilidade: CPCNP localmente avançado ou metastático, com rearranjo da ALK e progressão após crizotinib (permitido tratamento prévio com uma linha de quimioterapia contendo platina), PS ECOG 0-2. Eram permitidos doentes com metástases cerebrais/leptomeningeas tratadas estáveis (≥ 2 semanas) ou não tratadas se assintomáticas (≥ 2 semanas).

Intervenção: 600mg alectinib oral duas vezes por dia (tratamento mantido até progressão de doença, toxicidade inaceitável ou remoção de consentimento).

Reavaliações de 8-8 semanas durante o tratamento (incluindo avaliação do SNC nos doentes com doença no SNC basal). Avaliação de resposta por IRC (critérios RECIST 1.1), que também avaliou os endpoints de SNC.

Variável primária: TR (IRC)

Variáveis secundárias principais: caracterizar perfil de segurança e tolerabilidade, caracterizar o perfil farmacocinético, SLP, SG, avaliar a eficácia no SNC.

Resultados:

Caracterização da população: Foram tratados 138 doentes, 16 deles considerados como não tendo lesões alvo mensuráveis, pelo que foram considerados 122 para avaliação de resposta. A maioria dos doentes (61%) tinha metástases do SNC à entrada no estudo, dos quais 42% (35 de 84 doentes) tinha lesões do SNC mensuráveis e 73% (61 de 84) tinha recebido radioterapia cerebral prévia. Dos 61 doentes que receberam radioterapia, 64% completou radioterapia mais de 6 meses antes de iniciar alectinib. 80% dos doentes tinha recebido pelo menos uma linha de quimioterapia prévia, além de crizotinib.

Mediana do tempo de *follow-up* para todos os doentes: 30 semanas (2 a 53 semanas) no primeiro *cutoff* e 47 semanas no *cutoff* mais tardio.

Variável primária: TR: 49% (CI 95% 40%-58%) à data do primeiro *cutoff* e 50% (CI 95% 41%-59%) no *cutoff* atualizado – avaliação por IRC (122 doentes avaliáveis). Entre os 96 doentes na população avaliável que tinha recebido quimioterapia prévia, a TR foi 44% (CI 95% 34%-54%) no primeiro *cutoff* e 45% (CI 95% 35%-55%) no *cutoff* atualizado – avaliação por IRC. Entre os 61 doentes com resposta parcial, a duração média de resposta foi de 11.2 meses (CI 95%, 9.6-não estimado)

C-TR: dos 35 doentes com lesões do SNC mensuráveis na baseline, a C-TR foi de 57% (CI 95% 39%-74%) e incluiu 7 doentes com uma resposta completa no SNC. Entre os 23 doentes sem radioterapia prévia, 10 doentes tiveram uma resposta completa no SNC (43%).

SLP: A SLP mediana foi de 8.9 meses (CI 95%, 5.6-11.3)

Efeitos adversos: os efeitos adversos mais comuns relacionados com o tratamento foram mialgia (17%), obstipação (15%), fadiga (14%) e astenia (11%). A incidência de efeitos adversos grau 3-4 foi baixa.

Quatro doentes morreram como resultado de efeitos adversos (perfuração intestinal, dispneia, embolia pulmonar e hemorragia). Apenas a perfuração intestinal foi considerada como possivelmente relacionada com o tratamento.

Descontinuação de tratamento por efeitos adversos: 11 (8%) dos 138 doentes tratados descontinuaram permanentemente o tratamento devido a efeitos adversos. Um total de 29 (21%) dos doentes teve uma redução de dose ou interrupção do tratamento, sobretudo por alterações laboratoriais (a duração média da interrupção foi de 10 dias).

Síntese da avaliação:

Subpopulação 1 - Alectinib, em 2ª linha (após 1L com crizotinib) - Não é possível determinar a existência de VTA

Subpopulação 2 - Alectinib, em 3ª linha (após 1L com crizotinib) - O alectinib foi indicativo de valor terapêutico acrescentado (VTA) face à alternativa comparadora quimioterapia (pemetrexedo ou docetaxel) traduzindo-se em vantagem na i) SLP, com uma diferença na mediana em cerca de 5.5 meses sobre o comparador (7.1 vs 1.6 meses (HR 0.32 [95% CI 0.17–0.59]; $p < 0.001$) (avaliação por revisão independente), e ii) na taxa de resposta, designadamente em doentes com metástases no SNC (54% no braço de alectinib vs 0% no braço de quimioterapia) (respostas parciais).

Os dados sugerem um potencial benefício, com VTA do alectinib na indicação em avaliação, traduzido numa vantagem na SLP, taxa de resposta e segurança. Em doentes com lesão do SNC (localização frequente de metastização nesta patologia e para a qual o crizotinib tem fraca atividade), a diferença na taxa de resposta é impressionante.

A magnitude da expressão clínica desta vantagem é todavia ainda algo desconhecida, dada a ausência de dados, ou incerteza sobre os dados, da SG. Assim, considera-se que existe para o alectinib, na subpopulação 2 VTA “não quantificável”.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional do alectinib na indicação “para o tratamento de doentes adultos, com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) tratados previamente com crizotinib”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED I.P. previam a avaliação do benefício adicional do alectinib em doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), tratados previamente com crizotinib (2ª linha) [subpopulação 1], em que a intervenção era o alectinib, e os comparadores eram cisplatina + pemetrexedo nos doentes com CPCNP de histologia não escamosa, e eram cisplatina + gemcitabina nos doentes com CPCNP de histologia escamosa; e em doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), tratados previamente com

crizotinib e quimioterapia (duplete contendo platina) (3ª linha) [sub-população 2], em que a intervenção era o alectinib, e os comparadores eram docetaxel nos doentes previamente tratados com platina + pemetrexedo ou com CPCNP de histologia escamosa, e o pemetrexedo nos doentes não previamente tratados com pemetrexedo e com CPCNP de histologia não escamosa.

Foi avaliada a evidência sobre a eficácia e segurança comparativa do alectinib submetida pela empresa, concluindo-se que não existiam dados que permitissem avaliar a sub-população 1. Em relação à sub-população 2, a empresa submeteu um estudo multicêntrico (estudo ALUR), de fase 3, randomizado, aberto, que incluiu 107 doentes, com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), tratados previamente com crizotinib e quimioterapia (duplete contendo platina), que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem alectinib (n= 136) ou quimioterapia [pemetrexedo ou docetaxel] (n=35), e avaliou a sobrevivência livre de progressão. Trata-se de um estudo ainda não publicado, pelo que a presente avaliação incidiu sobre o relatório da empresa.

Sublinha-se que o estudo ALUR mostrou a superioridade do alectinib em relação aos comparadores em relação ao outcome primário (sobrevivência livre de progressão). O tratamento com alectinib esteve associado a maior aumento na sobrevivência livre de progressão. A mediana da sobrevida livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente foi de 7,1 meses (IC95% 6,3 a 10,8) no grupo alectinib, e de 1,6 meses (IC95% 1,3 a 4,1) no grupo quimioterapia, uma diferença de 5,5 meses (*hazard ratio* 0,32; IC95% 0,17 a 0,59; $P < 0,001$).

Por *outcome*, o alectinib foi superior aos comparadores em relação à sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta global, e não mostrou diferenças em termos de sobrevivência global, eventos adversos, eventos adversos graves, e interrupção de tratamento por eventos adversos.

Contudo, existe uma preocupação com o facto de se ter observado um desequilíbrio nas características basais entre grupos que pode ter favorecido o alectinib, uma vez que a população incluída no braço de quimioterapia apresentava doença mais grave. Do total, 8,3% no grupo alectinib e 14,3% no grupo quimioterapia apresentava um estado funcional ECOG 2. 5/72 doentes (6,9%) no grupo alectinib e 0 (0%) no grupo quimioterapia apresentavam cancro do pulmão estadio IIIA, e 7/72 doentes (9,7%) no grupo alectinib e 5/35 doentes (14,3%) no grupo quimioterapia apresentavam doença estadio IIIB. Metástases do sistema nervoso central estavam presentes em 47/72 doentes (65,3%) no grupo alectinib, e em 26/35 doentes (74,3%) no grupo quimioterapia.

Adicionalmente, e de acordo com a empresa, as premissas estatísticas iniciais foram atualizadas (alteração ao protocolo) durante o estudo, como resultado de informação adicional com origem em estudos de fase 2. Na altura do *cutoff*, o recrutamento ainda se encontrava em aberto. Assim, os doentes incluídos imediatamente antes do *cutoff* estavam a ser seguidos há um curto período de tempo, pelo que não foi possível a confirmação das respostas nesta sub-população. Daqui resultou que 14% dos doentes nos 2 grupos não foram avaliáveis para progressão da doença.

Também se observaram diferenças entre grupos no tratamento prévio de implicações indeterminadas. Dos doentes tratados para metástases do sistema nervoso central, 23/28 doentes (82,1%) no grupo alectinib e 9/15 doentes (60,0%) no grupo quimioterapia foram tratados com radioterapia de todo o cérebro, e 2/28 doentes (7,1%) no grupo alectinib, e 5/15 doentes (33,3%) foram tratados com radiocirurgia.

Foram discutidos os resultados em termos de qualidade de vida, considerando-se que os resultados do estudo ALUR em termos de qualidade de vida devem ser interpretados com cuidado uma vez que uma percentagem considerável de doentes não respondeu aos questionários de qualidade de vida. Adicionalmente, a interpretação dos dados de qualidade de vida disponibilizados pela empresa foi limitada pelo facto de terem sido fornecidos dados incompletos e com reporte seletivo. Contudo, considera-se que a evidência submetida é suficiente para mostrar que o tratamento com alectinib não esteve associado a um agravamento apreciável na qualidade de vida quando comparado com a quimioterapia.

De notar que estudo ALUR teve um desenho aberto que aumenta o risco de viés de *performance*, podendo afetar a validade interna do estudo, sobretudo a nível de segurança e qualidade de vida. Considera-se que as medidas de minimização de risco de viés implementadas pela empresa, como a avaliação por comissão de revisão independente, são aceitáveis em relação aos dados de eficácia.

Considera-se que a interpretação do significado dos resultados obtidos em termos de sobrevivência livre de progressão é dificultada pela inexistência de dados fiáveis sobre sobrevivência global, uma vez que a sobrevivência livre de progressão não é um *outcome* sub-rogado (de sobrevivência global) que tenha sido validado no contexto do CPCNP.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do alectinib na indicação *“para o tratamento de doentes adultos, com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) tratados previamente com crizotinib”*.

Concluiu-se que existe sugestão de benefício adicional do alectinib em relação a quimioterapia (docetaxel e pemetrexedo) na sub-população 2 (doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), tratados previamente com crizotinib e quimioterapia com duplete contendo platina [3ª linha]).

Não foi possível avaliar o benefício adicional do alectinib na sub-população 1 (doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), tratados previamente com crizotinib [2ª linha]) por não ter sido submetida evidência nesta sub-população.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

Um estudo de fase 3, randomizado, aberto, que incluiu 107 doentes, com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), tratados previamente com crizotinib e quimioterapia (duplete contendo platina), que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem alectinib (n= 136) ou quimioterapia [pemetrexedo ou docetaxel] (n=35), mostrou que o alectinib esteve associado a melhor sobrevivência livre de progressão, sem aumento de toxicidade ou agravamento da qualidade de vida.

10. Avaliação económica

Foi realizado um estudo para avaliar os custos e benefícios clínicos da utilização do alectinib no tratamento de adultos com cancro do pulmão de células não pequenas (CPNPC) positivo para mutações do gene cinase do linfoma anaplásico (ALK) previamente tratados com dupletos de platina e crizotinib. Estes custos e benefícios clínicos foram avaliados por comparação com o tratamento com docetaxel e pemetrexedo, na perspetiva do Serviço Nacional de Saúde (SNS).

Foi desenvolvido um modelo de Markov para estimar os resultados em saúde a longo prazo entre o alectinib e o comparador, em que os doentes transitam entre três estádios de saúde (sobrevivência livre

de progressão, sobrevivência pós-progressão e morte). O horizonte temporal considerado na cenário-base foi de 10 anos.

A medida de resultados foram os anos de vida ajustados pela qualidade. Para a medição da utilização de recursos foram utilizados dados de estudo clínico e de painel de peritos, sendo os mesmos valorizados com base em fontes oficiais.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do alectinib em comparação com o tratamento com quimioterapia.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

Foi analisado o benefício adicional do alectinib na indicação *Alecensa, em monoterapia, é indicado para o tratamento de doentes adultos, com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) tratados previamente com crizotinib*, tendo sido concluído que *existe sugestão valor terapêutico acrescentado do alectinib em relação a quimioterapia (docetaxel e pemetrexedo) na sub-população 2 (doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), tratados previamente com crizotinib e quimioterapia com duplete contendo platina [3ª linha]).*

Não foi possível avaliar o benefício adicional do alectinib na sub-população 1 (doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), tratados previamente com crizotinib [2ª linha]) por não ter sido submetida evidência nesta sub-população.

Assim, a indicação deferida configura uma restrição à indicação aprovada em RCM.

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 do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

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.

12. Referências bibliográficas

1. Primary Clinical Study Report – MO29750 (ALUR) Randomized, multicenter, Phase III, open-label study of alectinib versus pemetrexed or docetaxel in anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer patients previously treated with platinum-based chemotherapy and crizotinib. Report No. 1078048. June 2017. F. Hoffmann-La Roche Ltd
2. ESTUDO NP28761: A Phase I/II Study of the ALK Inhibitor CH5424802/ RO5424802 in Patients With ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib (Publicação: Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial; Shaw AT et al; Lancet Oncol 17: 234–42, 2016).
3. ESTUDO NP28673: An open-label, non-randomized, multicentre Phase I/II trial of alectinib (RO5424802) given orally to Non-Small Cell Lung Cancer patients who have ALK mutation and who have failed crizotinib treatment. (Publicação: Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study; Ou SH et al; J Clin Oncol 34: 661-668, 2016).