

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

XALKORI (CRIZOTINIB)

XALKORI está indicado para o tratamento de adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com ROS1-positivo.

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

30/03/2022

Xalkori (crizotinib)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 22/03/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Crizotinib

Nome do medicamento: Xalkori

Apresentações: 60 cápsulas, 200 mg, n.º de registo 5479316; 60 cápsulas, 250 mg, n.º de registo 5479324

Titular da AIM: Pfizer Europe MA EEIG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Xalkori está indicado para o tratamento de adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com ROS1-positivo.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Xalkori (Crizotinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com ROS1-positivo.

Face ao comparador quimioterapia o medicamento apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável na indicação em avaliação.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

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

O cancro do pulmão é o cancro mais comum no mundo há várias décadas, sendo 85% a 90% CPNPC. A classificação por tipos histológicos deste tipo de cancro pode ser dividida em 3 principais subtipos: Adenocarcinoma – 40% dos casos; Carcinoma de células escamosas – 25% - 30% dos casos; Carcinomas de grandes células – 10% - 15% dos casos. Em 2012, foi estimada a ocorrência de 1.82 milhões de novos casos, representando 13% de todos os cancros, sendo que 58% se verificaram em regiões menos desenvolvidas.

Os ensaios que estudaram os rearranjos ROS1-Positivo no CPNP sugerem uma prevalência entre que varia entre 1% a 2%. Estes estudos indicam também que a maioria dos CPNPC ROS1-Positivo são adenocarcinomas.

A maioria dos doentes com CPNPC é diagnosticada em estágio avançado e de doença incurável (estádio IIIb com derrame pleural e estágio IV). Devido a este fator, a maioria dos doentes morre nos 2 primeiros anos, após o diagnóstico, e a quase totalidade morre antes de perfazer o 5º ano de doença.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O crizotinib é uma pequena molécula seletiva inibidora do recetor da tirosina cinase (RTK) do ALK e das suas variantes oncogénicas (i.e., eventos de fusão do ALK e mutações do ALK selecionadas). O crizotinib é também um inibidor do Recetor do Fator de Crescimento do Hepatócito (HGFR, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros) e do Recepteur d'Origine Nantais (RON) RTK. O crizotinib demonstrou inibição dependente da concentração da atividade da cinase do ALK, ROS1 e do c-Met nos ensaios bioquímicos e inibiu a fosforilação e modulou os fenótipos dependentes da cinase em ensaios efetuados em células. O crizotinib demonstrou atividade inibitória de crescimento seletiva e potente e induziu apoptose em linhas de células tumorais exibindo eventos de fusão do ALK (incluindo proteína de equinoderme associada a microtúbulos 4 [EML4]-ALK e nucleofosmina [NPM]-ALK), eventos de fusão do ROS1 ou exibindo amplificação do locus do gene ALK ou MET. O crizotinib demonstrou eficácia anti tumoral, incluindo atividade anti tumoral citorrredutora marcada, em

ratinhos com xenotransplantes tumorais que expressavam proteínas de fusão de ALK. A eficácia anti tumoral do crizotinib foi dependente da dose e correlacionou-se com a inibição farmacodinâmica da fosforilação das proteínas de fusão do ALK (incluindo EML4-ALK e NPM-ALK) em tumores *in vivo*. O crizotinib também demonstrou atividade anti tumoral acentuada em estudos sobre xenotransplante em ratinhos, nos quais foram gerados tumores recorrendo a linhas celulares NIH-3T3 modificadas para expressar fusões chave do ROS1 identificadas em tumores humanos. A eficácia anti tumoral do crizotinib foi dependente da dose e demonstrou uma correlação com a inibição da fosforilação do ROS1 *in vivo*.

De acordo com o GAE, em termos de quimioterapia, as orientações de tratamento, nomeadamente, pelo NCCN e a ESMO, recomendam para primeira linha um sal de platina em combinação com um agente de 3ª geração: taxano (paclitaxel ou docetaxel), gemcitabina, vinorelbina em doentes com bom estado geral (PS 0-1).

As combinações com pemetrexedo são uma opção terapêutica em doentes com histologia não escamosa, nomeadamente em associação com a cisplatina, tendo demonstrado um benefício na sobrevivência global.

O pemetrexedo administrado em conjunto com cisplatina mostrou nos carcinomas pulmonares não escamosos, benefício significativo no tempo para a progressão e na sobrevivência global, com escassa toxicidade, tornando-se numa opção preferencial para primeira linha neste subgrupo de doentes.

Apesar do uso agressivo da quimioterapia, o prognóstico para doentes com CPNPC doença avançada é pobre.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1: População e comparadores selecionados

Subpopulação	Intervenção	Comparador
CPNPC avançado com ROS1-positivo – 1ª linha.	Crizotinib	Docetaxel + platina Gemcitaina + platina Paclitaxel + platina Vinorelbina + platina (cisplatina ou carboplatina) Cisplatina + pemetrexedo
CPNPC avançado com ROS1-positivo – 2ª linha.	Crizotinib	Docetaxel Pemetrexedo

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

Tabela 2: Outcomes e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Medidas de Eficácia	
Sobrevivência livre de progressão	Crítico
Sobrevivência global	Crítico
Qualidade de vida	Crítico
Taxa de resposta objetiva	Importante
Medidas de Segurança	
Eventos adversos grau 3 ou 4	Crítico
Eventos adversos (EA)	Importante
Interrupção do estudo por EA	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Foi considerada a evidência submetida pela empresa¹, sendo considerado 1 estudo de fase I e 1 estudo de fase II (PROFILE 1001² e Estudo 0012-01¹).

Foi ainda considerada a análise de risco benefício realizada por Kazandjian D et al³ relativamente à comparação dos resultados do tratamento com crizotinib em doentes com CPNPC ROS1 positivos e outras opções terapêuticas.

Estudo PROFILE 1001 ²

Estudo de fase I, de braço único, em doentes com CPNPC positivos para mutação ROS1 para avaliação da segurança e eficácia do crizotinib 250 mg 2x/dia.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos doentes com CPNPC avançado, confirmado histologicamente, com mutação ROS1, com idade \geq 18 anos, estado de performance ECOG 0-2, funções de órgão adequadas e doença mensurável de acordo com o RECIST.

Desenho do estudo

Este estudo de fase I foi inicialmente desenhado para incluir uma fase inicial de escalonamento da dose, seguido de uma fase de expansão, na qual a dose máxima estabelecida na fase inicial seria avaliada em coortes de doentes definidas molecularmente.

Foi definido que seria criada uma fase de expansão em doentes com rearranjo ROS1, cujo outcome primário seria a taxa de resposta.

O tratamento com crizotinib seria de 250 mg 2x/dia de forma continua em ciclos de 28 dias, sendo mantido até à progressão da doença por critérios RECIST ou deterioração clínica, efeitos tóxicos inaceitáveis, abandono do estudo ou morte. Nos doentes com progressão da doença o investigador poderia optar por continuar o tratamento.

Outcomes

O outcome primário foi a taxa de resposta.

Foram outcomes secundários os seguintes: sobrevida livre de progressão, mortalidade.

O outcome primário de segurança foi a taxa de eventos adversos e eventos adversos grau 3 e 4.

Análise estatística

Foi determinado inicialmente que seriam necessários 30 doentes para atingir um poder de 85% para testar a hipótese que a taxa de resposta ao crizotinib seria de 10% ou menos versus a hipótese alternativa que a taxa de resposta seria $> 10\%$, com um nível alfa de 0,05. Para a hipótese alternativa a taxa de resposta foi assumida ser de 30%.

Para permitir uma maior precisão na determinação da eficácia e segurança do crizotinib na população, foi aumentada a amostra para 50 doentes.

Foi utilizada uma análise de Kaplan-Meier de dados do tempo até ao evento para estimar os tempos médios e o método Brookmeyer-Crowley para determinar os IC a 95% bidirecionais.

Fluxo dos doentes no estudo

Foram incluídos 50 doentes no estudo.

Características basais

A tabela 3 mostra que as características basais dos doentes do estudo.

Tabela 3 – Características basais dos doentes do estudo

Characteristic	ROS1 Cohort (N=50)
Age — yr	
Median	53
Range	25–77
Sex — no. (%)	
Male	22 (44)
Female	28 (56)
Race — no. (%)*	
White	27 (54)
Asian	21 (42)
Other	2 (4)
Smoking status — no. (%)	
Never smoked	39 (78)
Former smoker	11 (22)
Histologic type — no. (%)	
Adenocarcinoma	49 (98)
Squamous-cell carcinoma	1 (2)
ECOG performance status — no. (%)†	
0	22 (44)
1	27 (54)
2	1 (2)
Previous regimens for advanced disease — no. (%)	
0	7 (14)
1	21 (42)
>1	22 (44)

A tabela 4 mostra quais os esquemas de quimioterapia que foram utilizados previamente.

Tabela 4 – Esquemas de quimioterapia que foram utilizados previamente.

	ROS1 Cohort (N=50)
Any prior therapy	43 (86)
Platinum agent (cisplatin or carboplatin)	40 (80)
Pemetrexed	36 (72)
Taxane (paclitaxel or docetaxel)	20 (40)
Bevacizumab	16 (32)
EGFR inhibitor (erlotinib or gefitinib)	16 (32)
Gemcitabine	11 (22)
Vinorelbine	3 (6)

Resultados de eficácia

A taxa de resposta global foi de 72% (IC 95% 58 a 84%), sendo em 6% uma resposta completa, 66% uma resposta parcial e 18% doença estável (Figura 1 e Tabela 5).

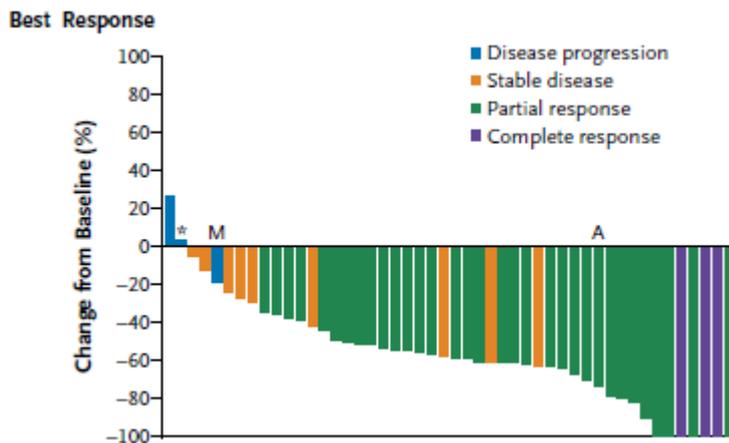


Figura 1 – Resposta ao Crizotinib

Tabela 5 – Respostas ao Crizotinib do estudo

	ROS1 Cohort (N=50)
Type of response – no. (%)	
Complete response	3 (6)
Partial response	33 (66)
Stable disease	9 (18)
Progressive disease	3 (6)
Early death [†]	2 (4)
Objective response rate (%)	72
95% CI	58 - 84
Time to first response (wks) [‡]	
Median	7.9
Range	4.3 – 32.0
Duration of response (mos) [§]	
Median	17.6
95% CI	14.5 – NR

95% CI, 95% confidence interval (estimated using the exact binomial method based on the F distribution)

* Tumor responses were assessed by investigators using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.0.

[†] Two patients died within 6 weeks from first dose.

[‡] Time to response was calculated from the date of first dose of study drug to the date of first documentation of partial or complete response.

[§] Duration of response was calculated from the date of first documentation of partial or complete response to the date of RECIST-defined progression or death. Median response duration was estimated using the Kaplan-Meier method.

A mediana do tempo até à primeira resposta é de 7,9 semanas (IC 95% 4,3 a 32,0) (Tabela 5).

Na altura do cutoff efetuado ainda apresentavam uma resposta 64% das respostas existentes, sendo a duração mediana da resposta de 17,6 meses (IC 95% 15,5 a não atingida) (Tabela 5).

A mediana da PFS foi de 19,2 meses (IC 95% 14,4 a não atingida) (Figura 2).

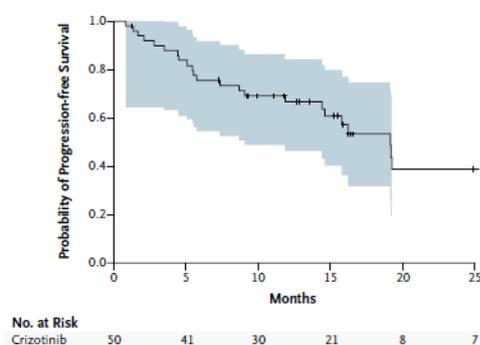


Figura 2 – PFS no estudo

A mediana do FUP da sobrevida global era de 16,4 meses (IC 95% 13,8 a 19,8). Na altura do cutoff tinham morrido 9 doentes.

A taxa de sobrevida global aos 12 meses foi de 85% (IC 95% 72 a 93%), não tendo a mediana ainda sido atingida.

Resultados de segurança

A taxa dos eventos adversos mais comuns está apresentada na tabela 6.

Tabela 6 – Eventos adversos mais comuns no estudo

Adverse Event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	All Grades
	<i>number of patients (percent)</i>			
Visual impairment	41 (82)	0	0	41 (82)
Diarrhea	21 (42)	1 (2)	0	22 (44)
Nausea	18 (36)	2 (4)	0	20 (40)
Peripheral edema	15 (30)	5 (10)	0	20 (40)
Constipation	16 (32)	1 (2)	0	17 (34)
Vomiting	15 (30)	1 (2)	1 (2)	17 (34)
Elevated aspartate aminotransferase	9 (18)	1 (2)	1 (2)	11 (22)
Fatigue	9 (18)	1 (2)	0	10 (20)
Dysgeusia	9 (18)	0	0	9 (18)
Dizziness	8 (16)	0	0	8 (16)
Elevated alanine aminotransferase	3 (6)	2 (4)	2 (4)	7 (14)
Hypophosphatemia	0	2 (4)	5 (10)	7 (14)
Decreased testosterone†	2 (9)	1 (5)	0	3 (14)
Neutropenia	1 (2)	0	5 (10)	6 (12)
Dyspepsia	5 (10)	0	0	5 (10)
Sinus bradycardia	5 (10)	0	0	5 (10)

Apenas 6% dos eventos adversos foram grau 3 e não existiram eventos adversos grau 4 ou 5.

Apenas 1 doente abandonou o estudo por eventos adversos.

Dados adicionais do PROFILE 1001 não publicados e fornecidos pela empresa

A empresa forneceu dados adicionais de um cutoff mais tardio dos doentes do estudo PROFILE 1001. Saliente-se que nesses dados os doentes incluídos são 53, ou seja os 50 doentes contidos no subgrupo ROS1 e 3 doentes do subgrupo ALK negativo que também apresentavam ROS1 mutado.

Características basais

A tabela 7 mostra que as características basais dos doentes do estudo.

Tabela 7 – Características basais dos doentes do estudo.

Características dos doentes	Xalkori (N = 53) n (%)
Sexo, n (%)	
Masculino	23 (43,4)
Feminino	30 (56,6)
Idade (anos)	
Média (DP)	54.1 (13,4)
Mediana	55,0
Varição	25-81
< 65 anos	38 (71,7)
≥ 65 anos	15 (28,3)
Raça, n (%)	
Branca	30 (56,6)
Negra	2 (3,8)
Asiática	21 (39,6)

ECOG Performance Status (PS)	
0	23 (43,4)
1	29 (54,7)
2	1 (1,9)
Classificação histológica	
Adenocarcinoma	51 (96,2)
Adenocarcinoma	47 (88,7)
Carcinoma bronquíolo-alveolar	2 (3,8)
Adenocarcinoma difuso	1 (1,9)
Adenocarcinoma misto	1 (1,9)
Carcinoma de células escamosas	1 (1,9)
Outro	1 (1,9)
Com terapêutica sistêmica avançada/metastática anterior	46 (86,8)
Número de tratamentos anteriores	
1	20 (37,7)
2	13 (24,5)
3	3 (5,7)
4	2 (3,8)
5	5 (9,4)
6	3 (5,7)
História de tabagismo, n (%)	
Nunca fumou	40 (75,5)
Ex-fumador	13 (24,5)

Resultados de eficácia

A taxa de resposta global foi de 79,2% (IC 95% 65,9 a 89,2%), sendo em 9,4% uma resposta completa, 60,4% uma resposta parcial e 20,8% doença estável (Tabela 8).

Tabela 8 – Respostas ao Crizotinib do estudo

Parâmetro de avaliação de eficácia	Xalkori N = 53
Melhor resposta global, n (%)	
Resposta completa	5 (9,4)
Resposta parcial ^a	32 (60,4)
Doença estável ^b	11 (20,8)
Progressão objetiva ^c	3 (5,7)
Morte prematura	1 (1,9)
Indeterminado	1 (1,9)
Taxa de resposta objetiva (resposta completa + resposta parcial), n (%)	37 (69,8)
95% IC ^d	55,7%-81,7%
Taxa de controlo da doença (CR + PR + SD) na Semana 8, n (%)	46 (86,8)
95% IC ^d	74,7%-94,5%
Taxa de controlo da doença (CR + PR + SD) na Semana 16, n (%)	42 (79,2)
95% IC ^d	65,9%-89,2%

A mediana do tempo até à primeira resposta é de 7,9 semanas (IC 95% 4,3 a 32,0).

Na altura do cutoff efetuado a duração mediana da resposta ainda não estava determinada (IC 95% 15,2 a não atingida).

A mediana da PFS foi de 19,3 meses (IC 95% 14,8 a não atingida).

A mediana do FUP da sobrevida global era de 25,4 meses (IC 95% 22,5 a 28,5). Na altura do cutoff tinham morrido 16 doentes.

A taxa de sobrevida global aos 12 meses foi de 79% (IC 95% 65,3 a 87,8%), não tendo a mediana ainda sido atingida.

Resultados de segurança

Apresentaram reações adversas grau 3 ou 4 52,8% dos doentes, sendo em 30,2% reações adversas grau 3 relacionadas com o tratamento. Não ocorreram reações adversas grau 4 ou 5 relacionadas com o tratamento.

Apenas 1 doente abandonou o estudo por eventos adversos.

Estudo 0012-01 ¹

Estudo de fase II, de braço único, em doentes com CPNPC positivos para mutação ROS1 realizado na China, Japão, Coreia do Sul e Formosa.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos doentes de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, foram elegíveis para o ensaio se apresentassem CPNPC localmente avançado ou metastático ROS1-positivo, ALK-negativo e tivessem recebido até três ciclos de quimioterapia sistémica anterior. A positividade ROS1 foi determinada usando um teste RT-PCR validado, realizado por um laboratório central. Outros critérios de inclusão foram pelo menos uma lesão tumoral mensurável conforme a versão RECIST 1.1, e o ECOG *performance status* de 0 ou 1.

Desenho do estudo

Este estudo de fase II, de braço único.

O tratamento com crizotinib seria de 250 mg 2x/dia de forma contínua em ciclos de 28 dias, sendo mantido até à progressão da doença por critérios RECIST ou deterioração clínica, efeitos tóxicos inaceitáveis, abandono do estudo ou morte. Nos doentes com progressão da doença o investigador poderia optar por continuar o tratamento.

Outcomes

O *endpoint* primário de avaliação foi a taxa de resposta objetiva (ORR) avaliada por revisão radiológica independente (RRI).

Foram *outcomes* secundários os seguintes: duração da resposta, tempo até à resposta, PFS e OS.

O *outcome* primário de segurança foi a taxa de eventos adversos e eventos adversos grau 3 e 4.

Fluxo dos doentes no estudo

Entre setembro de 2013 e janeiro de 2015, foram incluídos 129 doentes com CPNPC avançado *ROS1*-positivo, *ALK*-negativo.

Características basais

A tabela 9 mostra que as características basais dos doentes do estudo.

Tabela 9 – Características basais dos doentes do estudo.

Características dos doentes	Xalkori			
	Total (N = 127)	Japão (n = 26)	China (n = 74)	Outros ^a (n = 27)
Sexo, n (%)				
Masculino	54 (42,5)	10 (38,5)	34 (45,9)	10 (37,0)
Feminino	73 (57,5)	16 (61,5)	40 (54,1)	17 (63,0)
Idade, anos				
Mediana	51,5	56,3	49,5	52,7
Varição	(22,8-79,7)	(30,2-79,1)	(22,8-79,7)	(33,8-73,8)
ECOG performance status, n (%)				
0	34 (26,8)	10 (38,5)	9 (12,2)	15 (55,6)
1	93 (73,2)	16 (61,5)	65 (87,8)	12 (44,4)
Classificação histológica, n (%)				
Adenocarcinoma	124 (97,6)	26 (100,0)	71 (95,9)	27 (100,0)
Carcinoma de células escamosas	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
Outro ^b	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (2,7)	0 (0,0)
Número de tratamentos anteriores, n (%)				
0	24 (18,9)	2 (7,7)	18 (24,3)	4 (14,8)
1	53 (41,7)	14 (53,8)	27 (36,5)	12 (44,5)
2	30 (23,6)	6 (23,1)	16 (21,6)	8 (29,6)
≥ 3	20 (15,8)	4 (15,4)	13 (17,6)	3 (11,1)
História de tabagismo, n (%)				
Sim	36 (28,3)	10 (38,5)	19 (25,7)	7 (25,9)
Não	91 (71,7)	16 (61,5)	55 (74,3)	20 (74,1)

Resultados de eficácia

A taxa de resposta global foi de 69,3% (IC 95% 60,5 a 77,2%), sendo em 11% uma resposta completa, 58,3% uma resposta parcial e 18,9% doença estável (Tabela 10).

Tabela 10 – Respostas ao Crizotinib do estudo

Parâmetro de avaliação de eficácia	Xalkori Total (N = 127)
Resposta completa	14 (11,0)
Resposta parcial	74 (58,3)
Doença estável	24 (18,9)
Progressão da doença	9 (7,1)
Morte prematura	2 (1,6)
Indeterminado	4 (3,1)
ORR (CR + PR), n (%)	88 (69,3)
95% IC	60,5, 77,2

A ORR avaliada por RRI foi semelhante independentemente do número de tratamentos recebidos anteriormente para CPNPC avançado (proporção de doentes com uma resposta objetiva; ORR, % [95% IC]):

- 0 tratamentos anteriores: 18/24 doentes; ORR 75,0% (95% IC, 53,3-90,2)
- 1 tratamento anterior: 35/53 doentes; ORR 66,0% (95% IC, 51,7-78,5)
- 2 tratamentos anteriores: 19/30 doentes; ORR 63,3% (95% IC, 43,9-80,1)
- ≥ 3 tratamentos anteriores: 16/20 doentes; ORR 80,0% (95% IC, 56,3-94,3)

A mediana do tempo até à primeira resposta foi de 1,9 meses (variação, 1,6-7,5 meses), o que coincidiu aproximadamente com o tempo para a primeira avaliação por imagiologia do tumor em tratamento.

Apesar de não ter sido alcançada uma duração da resposta (DR) mediana no *cutoff*, as respostas foram duradouras, uma vez que o limite inferior do IC de 95% para DR estimada era de 8,5 meses. A DCR foi de 88,2% (95% IC, 81,3-93,2) na semana 8 e de 80,3% (95% IC, 72,3-86,8) na semana 16.

A PFS mediana foi de 13,4 meses (95% IC, 10,3 para não atingido). Na altura do ponto de *cutoff*, 69 doentes (54,3%) permaneciam em follow-up para PFS. A probabilidade de estarem vivos e livres de progressão aos 6 meses era de 75,4% (95% IC, 66,5-82,3) (Figura 3).

Xalkori (crizotinib)

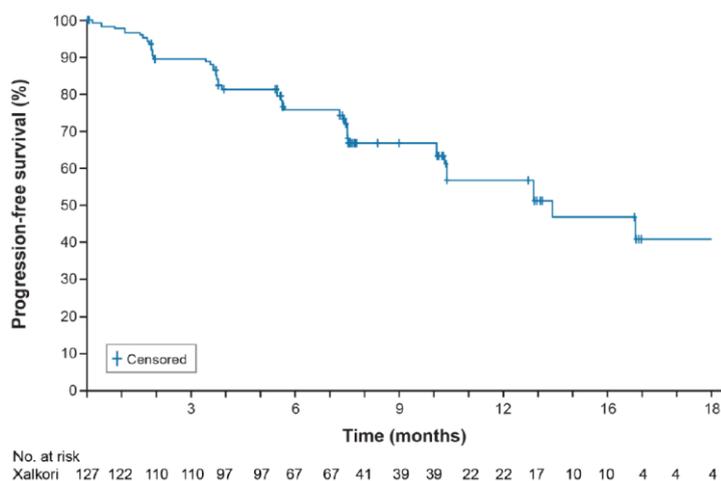


Figura 3 – PFS no estudo

No momento do *cutoff* de 30 de junho de 2015, a duração mediana do tratamento com crizotinib foi de 34,0 semanas (variação: 0,6 a 94,0 semanas).

No *cutoff*, apenas 18 doentes (14,2%) tinham morrido e a maioria dos doentes (n = 103 [81,1%]) permaneciam em *follow-up* para sobrevivência; deste modo, os dados de OS foram considerados como sendo imaturos. A OS mediana no Ensaio 0012-01 não foi alcançada. A probabilidade de sobrevivência aos 6 meses era de 92,0% (95% IC, 85,7-95,6) e aos 12 meses de 84,4% (95% IC, 75,9-90,2).

Os sintomas referidos pelos doentes relacionados com cancro do pulmão/tratamento, o funcionamento, e a qualidade de vida (QOL) global foram avaliados no Ensaio 0012-01 através do questionário de qualidade de vida (QLQ)-C30 da *European Organization for the Research and Treatment of Cancer* (EORTC) e o seu módulo relativo ao cancro do pulmão (QLQ-LC13). Os questionários foram preenchidos antes do início de cada ciclo de tratamento e continuaram até à progressão da doença definida por RRI e o final do tratamento. Os resultados da avaliação referida pelo doente (PRO) são apresentados para os primeiros 8 ciclos de tratamento uma vez que menos de 50% dos doentes preencheram as avaliações PRO para além do ciclo 8 no à data de *cutoff*.

Os resultados do questionário EORTC QLQ-C30 indicam que a maioria dos doentes apresentava pontuações globais de QOL com melhoria (31,1% a 37,0%) ou estabilidade (38,4% a 46,7%) durante o tratamento do Ciclo 2 ao Ciclo 8 (Figura 4).

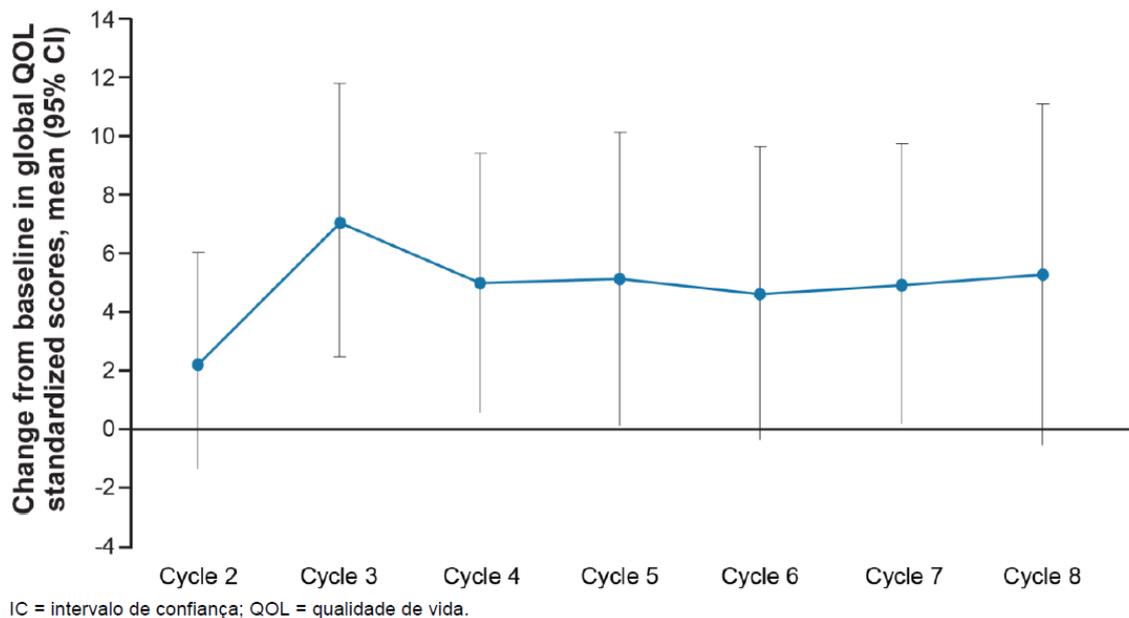


Figura 4 – Dados de Qualidade de vida no estudo

Resultados de segurança

As reações adversas mais frequentes relacionadas com o tratamento no Ensaio 0012-01 (em $\geq 40\%$ dos doentes) foram elevação das transaminases (52,8%), distúrbios da visão (46,5%), e náuseas (40,9%). As reações adversas relacionadas com o tratamento foram principalmente de Graus 1 ou 2 de gravidade. A reação adversa mais frequente relacionada com o tratamento de Graus 3 e 4 foi neutropenia (6,3% e 1,6%, respetivamente).

Não existiram reações adversas grau 5 relacionadas com o tratamento.

No Ensaio 0012-01, 1 doente (0,8%) descontinuou permanentemente o tratamento com crizotinib devido a uma reação adversa relacionada com o tratamento (diarreia de Grau 1).

Estudo de Kazandian D et al³

Estudo que apresenta os dados do estudo PROFILE 001 e faz depois uma avaliação comparativa com as restantes opções para os doentes com CPCNP com mutação ROS1.

Os autores partiram do pressuposto, que foi também seguido pelo CHMP da EMA, que o comportamento dos doentes com CPNPC com mutação ROS1 apresentariam uma resposta espectável ao tratamento (nomeadamente quimioterapia) semelhante ao apresentado nos ensaios do CPNPC com mutação ALK positiva.

A tabela 11 mostra a comparação dos resultados do estudo PROFILE 001 com os dos estudos dos doentes com CPNPC ALK positivos.

Tabela 11 - Comparação dos resultados do estudo PROFILE 001 com os dos estudos dos doentes com CPNPC ALK positivos

Study	ORR and DoR crizotinib vs. chemotherapy		PFS crizotinib vs. chemotherapy	
	IRR ORR, % (95% CI)	DoR. months (95% CI)	HR (95% CI)	Median no. of months
ROS1+ Cohort PROFILE 1001, N = 50	66 (51–79) vs. N/A	18.3 (12.7–NR) vs. N/A	N/A	N/A
IC ₅₀ = 11 nM for crizotinib in ROS1+ [55]				
First-line ALK+ PROFILE 1014, N = 343	74 (67–81) vs. 45 (37–53)	11.3 (8.1–13.8) vs. 5.3 (4.1–5.8)	0.45 (0.35–0.60) <i>p</i> < .001	10.9 vs. 7.0
>Second-line ALK+ PROFILE 1007, N = 347	65 (58–72) vs. 20 (14–26)	7.4 (6.1–9.7) vs. 5.6 (3.4–8.3)	0.49 (0.37–0.64) <i>p</i> < .001	7.7 vs. 3.0
IC ₅₀ = 24 nM for crizotinib in ALK+ [55]				

Abbreviations: ALK, anaplastic lymphoma kinase; DoR, duration of response; HR, hazard ratio; IC₅₀, median inhibitory concentration; IRR, independent radiology review; N/A, not applicable; NSCLC, non-small cell lung cancer; NR, not reached; ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival.

Os autores salientam que a eficácia do crizotinib parece ser semelhante nos doentes com mutação ROS1 ou mutação ALK, como se pode verificar nos intervalos de confiança apresentados na tabela.

Os autores consideram que será espectável que os resultados comparáveis para os doentes com mutação ROS1 sejam favoráveis à utilização do crizotinib nestes doentes.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

A evidência submetida refere-se a 2 estudos de braço único, não comparativos, cujos resultados por subpopulação e *outcome* se apresentam de seguida.

Não existindo dados disponíveis do grupo comparador definido, serão considerados os resultados do braço da quimioterapia de fase 3 dos doentes com CPNPC avançado ALK positivos.

Subpopulação 1 – CPNPC avançado com ROS-1 positivo em 1ª linha

Relativamente a esta subpopulação foram apenas incluídos 7 doentes no estudo PROFILE 1001 e 24 doentes no estudo 0012-01, sendo que o único resultado disponível é a taxa de resposta no estudo 0012-01 que foi de 75% (IC 95% 53,3 a 90,2%). Este resultado é aproximado ao da população global dos estudos.

Subpopulação 2 – CPNPC avançado com ROS-1 positivo em 2ª linha e posteriores

Esta subpopulação corresponde a 83% dos doentes incluídos nos estudos, o que possibilita que os dados globais dos estudos sejam aplicáveis a esta subpopulação.

Sobrevivência livre de progressão

No estudo PROFILE 1001 a mediana da PFS foi de 19,3 meses (IC 95% 14,8 a não atingida).

No estudo 0012-01 a PFS mediana foi de 13,4 meses (95% IC, 10,3 para não atingido). Na altura do ponto de *cutoff*, 69 doentes (54,3%) permaneciam em follow-up para PFS. A probabilidade de estarem vivos e livres de progressão aos 6 meses era de 75,4% (95% IC, 66,5-82,3).

No braço comparador dos estudos de fase 3 com doentes ALK positivos a mediana foi de 3 e 7 meses.

Assim, existe sugestão de benefício adicional do crizotinib relativamente ao *outcome* sobrevivência livre de progressão.

Sobrevivência global

No estudo PROFILE 1001 a mediana do FUP da sobrevida global era de 25,4 meses (IC 95% 22,5 a 28,5). Na altura do cutoff tinham morrido 16 doentes. A taxa de sobrevida global aos 12 meses foi de 79% (IC 95% 65,3 a 87,8%), não tendo a mediana ainda sido atingida.

No estudo 0012-01, apenas 18 doentes (14,2%) tinham morrido e a maioria dos doentes (n = 103 [81,1%]) permaneciam em *follow-up* para sobrevivência; deste modo, os dados de OS foram considerados como sendo imaturos. A OS mediana no Ensaio 0012-01 não foi alcançada. A probabilidade de sobrevivência aos 6 meses era de 92,0% (95% IC, 85,7-95,6) e aos 12 meses de 84,4% (95% IC, 75,9-90,2).

Assim, não existem dados suficientes para avaliar a existência de valor terapêutico acrescentado do crizotinib relativamente ao outcome sobrevivência global.

Qualidade de vida

No estudo 0012-01 Os resultados do questionário EORTC QLQ-C30 indicam que a maioria dos doentes apresentava pontuações globais de QOL com melhoria (31,1% a 37,0%) ou estabilidade (38,4% a 46,7%) durante o tratamento do Ciclo 2 ao Ciclo 8.

No braço comparador dos estudos de fase 3 com doentes ALK positivos não existem dados disponíveis de qualidade de vida.

Assim, não existem dados suficientes para avaliar a existência de valor terapêutico acrescentado do crizotinib relativamente ao outcome qualidade de vida.

Taxa de resposta objetiva

No estudo PROFILE 1001 a taxa de resposta global foi de 79,2% (IC 95% 65,9 a 89,2%), sendo em 9,4% uma resposta completa, 60,4% uma resposta parcial e 20,8% doença estável.

No estudo 0012-01 a taxa de resposta global foi de 69,3% (IC 95% 60,5 a 77,2%), sendo em 11% uma resposta completa, 58,3% uma resposta parcial e 18,9% doença estável.

No braço comparador dos estudos de fase 3 com doentes ALK positivos a taxa de resposta global foi de 20 e 45%.

Assim, existe sugestão de benefício adicional do crizotinib relativamente ao outcome taxa de resposta global.

Eventos adversos grau 3 e 4

No estudo PROFILE 1001 apresentaram reações adversas grau 3 ou 4 52,8% dos doentes, sendo em 30,2% reações adversas grau 3 relacionadas com o tratamento. Não ocorreram reações adversas grau 4 ou 5 relacionadas com o tratamento.

No estudo 0012-01 a reação adversa mais frequente relacionada com o tratamento de Graus 3 e 4 foi neutropenia (6,3% e 1,6%, respetivamente).

Assim, não existe evidência de dado adicional do crizotinib quanto ao outcome eventos adversos grau 3 e 4.

Eventos adversos

No estudo 0012-01 as reações adversas mais frequentes relacionadas com o tratamento (em $\geq 40\%$ dos doentes) foram elevação das transaminases (52,8%), distúrbios da visão (46,5%), e náuseas (40,9%)..

Assim, não existe evidência de dado adicional do crizotinib quanto ao outcome eventos adversos.

Interrupção do estudo por EA

No estudo PROFILE 1001 apenas 1 doente abandonou o estudo por eventos adversos.

No estudo 0012-01 1 doente (0,8%) descontinuou permanentemente o tratamento com crizotinib devido a uma reação adversa relacionada com o tratamento (diarreia de Grau 1).

Assim, não existe evidência de dado adicional do crizotinib quanto ao outcome interrupção do estudo por eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

Considerou-se que a evidência submetida é de qualidade baixa para todos os outcomes.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

O CPNPC avançado positivo para ROS1 é um acontecimento raro e com descoberta recente pelo que existem dados limitados sobre a eficácia dos tratamentos previamente existentes.

A evidência de eficácia e da segurança do crizotinib em CPNPC avançado positivo para ROS-1 resulta de um único estudo de fase I/II (PROFILE 1001) e que incluiu essencialmente doentes com tratamento prévio.

Devido à evidência limitada no CPNPC positivo para ROS1, são utilizados dados de dois ensaios clínicos aleatorizados (PROFILE 1014 E PROFILE 1007) utilizando o crizotinib como tratamento experimental em CPNPC com ALK-positivo em primeira linha e em doentes previamente tratados.

Embora a análise custo-efetividade esteja comprometida por ausência de comparador a similitude dos dados de eficácia em termos de taxa de resposta e de PFS obtidos nos doentes ROS1 comparativamente aos dados de ALK-positivos levam-nos a sugerir valor terapêutico acrescentado (VTA) não quantificável face à alternativa comparadora quimioterapia, traduzindo-se em ganhos na PFS.

A conclusão foi feita a partir da extrapolação dos dados de estudo de CPNPC avançado ALK+, considerando a similitude das duas populações, tendo o crizotinib demonstrado VTA no ALK+ face à quimioterapia alternativa. A diferença na PFS nos estudos ROS1+ (19,3 meses) e nos estudos ALK+ (10,9 meses e 7,7 meses) poderá ser na verdade menos pronunciada, já que apenas 53 doentes foram incluídos no braço ROS1+, mas não deixa de ser clinicamente significativa neste contexto clínico.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do crizotinib na indicação terapêutica “tratamento de adultos com CPNPC avançado com ROS1-positivo”.

Foi considerada a evidência submetida pela empresa¹, sendo considerado 1 estudo de fase I e 1 estudo de fase II (PROFILE 1001² e Estudo 0012-01¹).

Foi ainda considerada a análise de risco benefício realizada por Kazandjian D et al³ relativamente à comparação dos resultados do tratamento com crizotinib em doentes com CPNPC ROS1 positivos e outras opções terapêuticas. A Comissão salienta que dado o estudo da presença de mutação ROS1 ser estudada há pouco tempo, não existem dados disponíveis para efetuar a comparação com os resultados de quimioterapia nesta população. Pela fisiopatologia a Comissão considera aceitável que se proceda à extrapolação dos dados da população com mutação ALK positiva, tal como efetuada no estudo de Kazandjian D et al³.

Salienta-se que foram apresentados dados de 2 estudos de braço único, sendo incluídos no total 180 doentes com tratamento com crizotinib.

Considera-se que o reduzido número de doentes existentes e, o facto da taxa de resposta ser muito semelhante quer se trate de doentes em 1ª linha quer em linhas posteriores, leva a que a análise por subgrupos efetuada no pico inicial não seja considerada e os resultados sejam analisados de forma global.

Notou-se que no estudo PROFILE 1001 a mediana da PFS foi de 19,3 meses (IC 95% 14,8 a não atingida) e no estudo 0012-01 a PFS mediana foi de 13,4 meses (95% IC, 10,3 para não atingido). No grupo da quimioterapia dos doentes ALK positivos foi de 3 e 7 meses.

Notou-se que no estudo PROFILE 1001 a taxa de resposta global foi de 79,2% (IC 95% 65,9 a 89,2%) e no estudo 0012-01 a taxa de resposta global foi de 69,3% (IC 95% 60,5 a 77,2%). No braço comparador dos estudos de fase 3 com doentes ALK positivos a taxa de resposta global foi de 20 e 45%.

Notou-se que nos estudos PROFILE 1001 e no estudo 012-01 a taxa de resposta e a sobrevida livre de progressão atingidas com crizotinib aparentam ser significativamente maiores que as atingidas com quimioterapia. Não existem dados disponíveis para avaliar a sobrevivência global ou a qualidade de vida.

Notou-se que não foram identificados problemas significativos de segurança.

Considera-se assim que apesar da existência de dados muito escassos a magnitude da taxa de resposta e a sobrevivência livre de progressão atingida levam a ser considerada a existência de valor terapêutico acrescentado não quantificável do crizotinib na população de doentes com CPNPC avançado ROS 1 positivo.

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do crizotinib na indicação terapêutica “tratamento de adultos com CPNPC avançado com ROS1-positivo”.

Concluiu-se que existe valor terapêutico acrescentado não quantificável do crizotinib na indicação em avaliação.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Estudo de fase I e estudo de fase II (PROFILE 1001³ e Estudo 0012-01²), de braço único, com utilização de crizotinib em doentes com CPNPC avançado ROS 1 positivo.
- No estudo PROFILE 1001 a mediana da PFS foi de 19,3 meses (IC 95% 14,8 a não atingida) e no estudo 0012-01 a PFS mediana foi de 13,4 meses (95% IC, 10,3 para não atingido). No grupo da quimioterapia dos doentes ALK positivos foi de 3 e 7 meses.
- No estudo PROFILE 1001 a taxa de resposta global foi de 79,2% (IC 95% 65,9 a 89,2%) e no estudo 0012-01 a taxa de resposta global foi de 69,3% (IC 95% 60,5 a 77,2%). No braço comparador dos estudos de fase 3 com doentes ALK positivos a taxa de resposta global foi de 20 e 45%.
- Não existem dados disponíveis para avaliar a sobrevivência global ou a qualidade de vida.
- Não foram identificados problemas significativos de segurança.

10. Avaliação económica

Foi realizado um estudo de custo-efetividade da utilização do crizotinib em primeira ou segunda linha em adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com ROS1-positivo, na perspetiva da sociedade (sem inclusão das perdas de produtividade).

Foi desenvolvido um modelo de tipo Markov a tempo discreto, com estádios de saúde mutuamente exclusivos: “Sobrevivência Livre de Progressão” (SLP), “pós- progressão” (PD) e “Morte”. Ao entrar no modelo, os doentes estão no estádio SLP. A cada ciclo de 30 dias, os doentes permanecem no estádio ou transitam para os estádios PD ou “Morte”. Os doentes que progridem para PD permanecem nesse estádio até morrer. É usada a mesma estrutura de modelo para a análise do tratamento em 1L e em 2L. Foi considerado um horizonte temporal de 16 anos, permitindo simular o follow-up dos doentes até ao fim de vida.

Foram avaliadas várias estratégias de tratamento em 1L e 2L, considerando os comparadores indicados no Relatório de avaliação farmacoterapêutica (RAFT). Após o tratamento de 2L, os doentes que progridem recebem melhores cuidados de suporte (MCS) (3L). Após MCS, os doentes recebem cuidados paliativos até morte. Nos casos de referência, foram consideradas as seguintes estratégias de tratamento:

- Primeira linha: crizotinib seguido de docetaxel e MCS, versus pemetrexedo + platina seguido de docetaxel e MCS.
- Segunda linha: pemetrexedo + platina seguido de crizotinib e MCS, versus pemetrexedo + platina seguido de docetaxel e MCS.

O estudo considera ainda outras estratégias de tratamentos, tendo em conta os comparadores indicados no RAFT pela CE-CATS. Não foi considerado vinoreblina como comparador no tratamento em 1L.

As curvas de sobrevivência para o crizotinib foram retiradas do ensaio clínico de braço único PROFILE 1001 e, para os comparadores, de outros estudos publicados. Não foram eliciados dados relativos à qualidade de vida dos doentes no PROFILE 1001. Assim, o estudo usou dados do PROFILE 1014 para os tratamentos com crizotinib, pemetrexedo e docetaxel em 1L, e do PROFILE 1007 para os tratamentos em 2L, assumindo que as utilidades dos doentes ALK+ podem ser proxy da utilidade da população ROS1+. As restantes estimativas de utilidade foram baseadas em estudos publicados.

Foram considerados no modelo os custos de tratamento e as desutilidades dos eventos adversos (EA) de grau ≥ 3 e com uma taxa de incidência $> 5\%$. As taxas de EA para o tratamento com crizotinib refletem os dados do PROFILE 1001. Para o tratamento com pemetrexedo+platina, as taxas de EA foram obtidas do PROFILE 1014. Para os restantes tratamentos, foram retiradas de diferentes fontes.

O modelo inclui os custos diretos relacionados com: (1) Aquisição dos fármacos das terapêuticas 1L e subsequentes, (2) Testes de deteção de ROS1+, (3) Consumo de recursos de saúde, para cada linha de tratamento, (4) Custos com os tratamentos dos EA. O método de deteção de ROS1+ considerado no modelo foi o FISH (179,5€). Foi assumido que todos doentes são testados. A utilização de recursos foi eliciada por um painel de peritos. O consumo de recursos em tratamento de 1L, para cada um dos tratamentos relevantes, foi considerado igual ao de 2L.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do crizotinib em comparação os comparadores indicados no Relatório de avaliação farmacoterapêutica.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

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.

12. Referências bibliográficas

1. Relatório Farmacoterapêutico – Xalkori, Maio de 2017.
2. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368(25):2385-94.
3. Kazandjian D, Blumenthal GM, Luo L, et al. Benefit-Risk Summary of Crizotinib for the Treatment of Patients With ROS1 Alteration-Positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist* 2016, 21: 1-7.