



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CERITINIBUM

INDICAȚIA: ÎN MONOTERAPIE ESTE INDICAT PENTRU TRATAMENTUL PACIENȚILOR ADULȚI CU CANCER PULMONAR CU CELULE NON-MICI, ÎN STADIU AVANSAT (NSCLC), POZITIV PENTRU KINAZA LIMFOMULUI ANAPLAZIC (ALK), TRATAȚI ANTERIOR CU CRIZOTINIB

| | |
|--------------------------|------------|
| Data depunerii dosarului | 20.03.2018 |
| Număr dosar | 1738 |

PUNCTAJ: 82



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ceritinibum

1.2. DC: Zykadia 150 mg

1.3 Cod ATC: L01XE28

1.4. Data eliberării APP: 06 mai 2015

1.5. Deținătorul APP: Novartis Europharm Limited-reprezentată prin Novartis Pharma Services România SRL

1.6. Tip DCI: nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

| | |
|-----------------------|---|
| Forma farmaceutică | Capsule |
| Concentrația | 150 mg |
| Calea de administrare | orală |
| Mărimea ambalajului | Cutie cu blistere PVC/PCTFE/Al x 150 capsule (30 ambalaje x 50) (ambalaj colectiv) |

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

| | |
|---|------------|
| Prețul cu amănuntul pe ambalaj | 22227,2lei |
| Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică | 148,18 lei |

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Zykadia 150 mg

| Indicație terapeutică | Doza recomandată | Durata medie a tratamentului conform RCP |
|---|---|---|
| Zykadia în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule non-mici, în stadiu avansat (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK), tratați anterior cu crizotinib. | <ul style="list-style-type: none">450 mg administrată oral, zilnic, împreună cu alimente, în același moment al zilei. | <ul style="list-style-type: none">Tratamentul trebuie să continue atâta timp cât se observă existența unui beneficiu clinic.Este necesară o testare ALK precisă și validată pentru identificarea pacienților cu NSCLC, ALK pozitiv.Stadiul NSCLC, ALK pozitiv, trebuie stabilit anterior inițierii tratamentului cu Zykadia. Evaluarea NSCLC, ALK pozitiv, trebuie efectuată în laboratoare cu nivel ridicat, |



| | | |
|--|--|--|
| | | demonstrat, de competență în tehnologia utilizată |
|--|--|--|

- **Pacienți vârstnici:** Datele limitate privind siguranța și eficacitatea ceritinibum la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă nu sugerează faptul că este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Nu sunt disponibile date la pacienții cu vârste de peste 85 ani.
- **Insuficiență renală:** Nu a fost efectuat un studiu farmacocinetic dedicat la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, pe baza datelor disponibile, eliminarea ceritinibum pe cale renală este neglijabilă. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă deoarece nu există experiență privind administrarea ceritinibum la această populație.
- **Insuficiență hepatică:** Nu a fost efectuat un studiu farmacocinetic special la pacienții cu insuficiență hepatică. Pe baza datelor disponibile, ceritinibum este eliminat, în principal, pe cale hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Ceritinibum nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă.
- **Copii și adolescenți:** Siguranța și eficacitatea ceritinibum la copii și adolescenți cu vârsta până la 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - HAS

Zykadia a fost evaluată de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 05 octombrie 2015.

Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Zykadia este **important** în indicația: „Zykadia în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule non-mici, în stadiu avansat (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), tratați anterior cu crizotinib”, ca terapie de linia a III-a.
- În așteptarea rezultatelor studiului comparativ versus chimioterapie în linia a III-a, Zykadia a demonstrat un beneficiu terapeutic adițional minor (ASMR IV) în strategia terapeutică a cancerului pulmonar fără celule mici (NSCLC) cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplastic (ALK), la pacienții adulți tratați anterior cu crizotinib.

Comisia de Transparență a dat aviz favorabil pentru includerea Alecensa în sistemul de compensare.

Experții au concluzionat că nu există comparator relevant, terapie țintită, pentru tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib. Cu toate acestea, chimioterapia, fără acțiune specifică asupra receptorului ALK, este utilizată în practica clinică pentru terapia de linia a III-a a cancerului NSCLC avansat sau metastatic, reprezentat de: docetaxel (Taxotere și generice), indicat în tratamentul NSCLC avansat sau



metastatic, după eșecul chimioterapiei anterioare; erlotinib (TARCEVA), terapie specifică, indicat pentru tratamentul NSCLC avansat local sau metastazat după eșecul a cel puțin o linie de chimioterapie.

Poziția în strategia terapeutică

Strategia terapeutică în neoplasmul pulmonar fără celule mici este diferită în funcție de stadializarea bolii. Tratamentul standard pentru stadiile incipiente ale cancerului pulmonar fără celule mici este chirurgia. Cu toate acestea, o mare parte din pacienți sunt diagnosticați într-un stadiu avansat al bolii (aproximativ 25-30% în stadiul avansat local și 40% în stadiul metastatic); stadiile incipiente reprezintă aproximativ 25-30%.

Managementul cancerului bronho-pulmonar local avansat sau metastatic se bazează pe tratamentul sistemic. Strategia terapeutică este orientată în funcție de prezența sau absența unei mutații a genei EGFR. Alte criterii importante pentru decizia terapeutică sunt: tipul histologic al tumorii, scorul de performanță al pacientului și comorbiditățile acestuia.

Tratamentul de referință de primă linie se bazează pe o terapie duală care combină o sare de platină (cisplatină sau în caz de contraindicație, carboplatină) cu una dintre următoarele medicamente: pemetrexed, gemcitabină, taxani (docetaxel și paclitaxel), vinorelbină. Cancerului bronho-pulmonar fără celule mici (NSCLC), cu status pozitiv ALK, este un subtip al NSCLC nou identificat (Soda et al, 2007). În prezent, crizotinibul este o alternativă terapeutică de linia a II-a la acești pacienți.

Conform INca, în cazul cancerului pulmonar cu celule mici metastazat, cu status pozitiv ALK, se recomandă chimioterapie cu o sare cu platină și cu pemetrexed, urmată de tratament de întreținere cu pemetrexed. În cazul progresiei sau toxicității, se recomandă tratamentul de linia a doua cu crizotinib. Cu toate acestea, la pacienții cu o contraindicație dovedită la sărurile de platină și pemetrexed, tratamentul cu crizotinib poate fi inițiat în prima linie după avizul unei comisii multidisciplinare. În cazul progresiei lente și puțin simptomatice sub tratament cu crizotinib, acesta din urmă poate fi menținut.

Pe baza datelor din studiul pivot, ZYKADIA este o opțiune terapeutică de linia a III-a pentru tratamentul pacienților cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib.

Populația țintă

Populația țintă pentru Alecensa este reprezentată de pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat (avansat local sau metastazat), cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib.

Datele epidemiologice indică faptul că în 2012 au fost diagnosticate în Franța 39.500 de cazuri noi de cancer bronhopulmonar. Cancerul pulmonar fără celule mici (NSCLC) reprezintă 85% din cazurile de cancer pulmonar.

În plus, 68% din cazurile de cancer pulmonar sunt diagnosticate de la început într-un stadiu avansat sau metastazat local, reprezentând aproximativ 22830 de pacienți. Din cele 32% cazuri de cancer bronho-pulmonar diagnosticate într-



un stadiu localizat sau avansat local, 40% vor progresa într-un stadiu avansat sau metastatic, adică aproximativ 4300 de pacienți.

Astfel, în fiecare an în Franța, în jur de 27130 pacienți noi sunt diagnosticați cu NSCLC avansat sau metastatic. Mutația genei ALK se găsește în principal la pacienții cu NSCLC non-epidermoid. Acest subtip de NSCLC reprezintă aproximativ 65% din cazuri, cu o rată de translocare a genei ALK de 3,5% sau aproximativ 617 de pacienți.

În ceea ce privește tratamentul, 80% dintre pacienții cu NSCLC non-epidermoid avansat sau metastatic, ALK pozitiv primesc o a doua linie de tratament după eșecul tratamentului anterior, adică 495 de pacienți.

De la apariția inhibitorilor ALK, pacienții au posibilitatea de a primi un număr mai mare de linii de tratament. Astfel, conform opiniei experților și a publicațiilor recente, aproximativ 80% dintre pacienții cu tratament de linia a II-a vor primi și a treia linie de tratament. Astfel, populația țintă pentru Zykadia în această indicație este estimată la aproximativ 400 de pacienți .

2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Zykadia a fost evaluată tehnic de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence), iar raportul a fost publicat în data de 22 iunie 2016.

În raportul NICE TA 395 medicamentul ceritinibum este recomandat ca opțiune terapeutică pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplastic (ALK), care au primit anterior tratament cu crizotinib, dacă compania oferă discount-ul negociat în schema de acces pentru pacienți.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Zykadia a fost evaluat de către The Scottish Medicines Consortium (SMC), iar raportul (1097/15) a fost publicat în data de 06 noiembrie 2015.

Medicamentul cu DCI ceritinibum este acceptat pentru utilizarea în cadrul NHS Scoția pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplastic (ALK), care au primit anterior tratament cu crizotinib.

În două studii clinice non-comparative (un studiu de fază I și un studiu de fază II) la pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv ALK, care au primit anterior tratament cu crizotinib, tratamentul cu ceritinibum a fost asociat cu un răspuns clinic semnificativ și mediana supraviețuirii globale de aproximativ 15-17 luni.

În ceea ce privește comparatorii relevanți pentru practica clinică din Scoția, experții au concluzionat că ceritinibum este singurul medicament care urmează să fie autorizat pentru tratamentul pacienților cu NSCLC cu status pozitiv ALK



la pacienții care au fost tratați anterior cu crizotinib. Ghidurile clinice sugerează pemetrexed (pentru adenocarcinom) sau docetaxel ca opțiuni în funcție de istoricul tratamentului anterior.

2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

Medicamentul ceritinibum a fost evaluat de către autoritățile competente din Germania, pe site-ul instituției germane (IQWiG) fiind publicate mai multe rapoarte de evaluare a medicamentului amintit, după cum urmează:

- A15-24, datat 29 septembrie 2015,
- A16-62, datat 22 decembrie 2016,
- A17-05, datat 1 martie 2017 (supliment la Mandatul A16-62).

Medicamentul ceritinibum a fost evaluat de Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate, IQWiG, la solicitarea, Comitetului Federal Comun (G-BA), în vederea determinării beneficiului terapeutic adițional față de comparatorul relevant pentru practica clinică, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat , cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplastic (ALK), tratați anterior cu crizotinib. Primul raportul de evaluare a fost publicat în data de 29 septembrie 2015.

În vederea evaluării beneficiului terapeutic, a fost analizat ceritinibum față de comparatorul relevant pentru practica clinică (ACT). Două întrebări de cercetare au rezultat ca urmare a specificării terapiilor comparatoare pentru diferite grupuri de pacienți, astfel:

- Întrebarea de cercetare 1: Pacienții pentru care tratamentul cu docetaxel sau pemetrexed reprezintă o opțiune terapeutică;
- Întrebarea de cercetare 2: Pacienții pentru care tratamentul cu docetaxel sau pemetrexed nu reprezintă o opțiune terapeutică;

Evaluarea a fost efectuată pe baza unor rezultate relevante pentru pacienți, în funcție de datele furnizate de companie farmaceutică în dosar.

Analiza gradului de probabilitate și amploarea beneficiului terapeutic suplimentar prezentat de ceritinibum versus comparatorul potrivit în practica clinică din Germania este prezentat în tabelul de mai jos.

Tabel: Ceritinibum - Probabilitatea si amploarea beneficiului suplimentar

| Întrebare de cercetare | Subindicatie | Terapie comparatoare adecvată ACT ^a | Probabilitate si amploarea beneficiului suplimentar |
|------------------------|--------------|--|---|
|------------------------|--------------|--|---|



| | | | |
|---|--|---|---|
| 1. | Tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib, care sunt eligibili pentru tratament cu docetaxel sau premetrexed ^b | Docetaxel sau pemetrexed | Nu a fost dovedit un beneficiu adițional. |
| 2. | Tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib, care sunt nu sunt eligibili pentru tratament cu docetaxel sau premetrexed ^c | Cea mai bună îngrijire paliativă ^d | Nu a fost dovedit un beneficiu adițional. |
| a: Se prezintă terapia comparatoare adecvată stabilită de către comitetul federal. În cazul în care societatea farmaceutică în baza stabilirii terapiei comparatoaree adecvată prin Comitetul Federal a putut alege din mai multe alternative o terapie comparatoare, alegerea corespunzătoare a societății farmaceutice este marcată cu litere îngroșate. b: Operaționalizate în evaluarea actuală a beneficiului terapeutic la pacienții cu un scor ECOG-PS de 0, 1 și posibil 2 c: Operaționalizate în evaluarea actuală a beneficiului terapeutic la pacienții cu un scor ECOG-PS de 4, 3 și posibil 2 d: se referă la terapia care oferă pacientului cea mai bună îngrijire paliativă optimizată individual | | | |

Procedura pentru obtinerea unei declaratii globale privind beneficiul suplimentar reprezintă o propunere a IQWiG. G-BA va decide cu privire la beneficiile suplimentare.

În conformitate cu §35a din Codul Social (SGB) Cartea V, Comisia Federală Comună (GBA) a cerut Institutului pentru Calitate și Eficiență în Ocrotirea Sănătății (IQWiG) să efectueze o nouă evaluare a beneficiului terapeutic al medicamentului ceritinibum. Evaluarea a fost efectuată pe baza unui dosar întocmit de compania farmaceutică, iar dosarul a fost transmis IQWiG la data de 29 septembrie 2016. Raportul de evaluare a fost publicat în data de 22 decembrie 2016.

Conform indicației terapeutice aprobate, ceritinibum este utilizat la pacienți tratați anterior cu crizotinib. Când a fost inițiată prima procedură, crizotinibul nu era aprobat pentru utilizare înainte de a doua linie de tratament și, în consecință, ceritinibum nu era recomandat înainte de a treia linie de tratament. Între timp, în urma unei extinderi a indicației crizotinibului la 23 noiembrie 2015 ca tratament de primă linie, indicația terapeutică a ceritinibum a fost de asemenea extinsă, la utilizarea ceritinibum ca tratament de a doua linie. Potrivit comisiei G-BA, evaluarea actuală a beneficiului terapeutic al ceritinibum se referă numai la situația în care pacienții au fost deja tratați cu cel puțin o terapie înainte de tratamentul cu crizotinib. Acesta este în concordanță cu subiectul primei evaluări a beneficiului terapeutic al ceritinibum.

În vederea evaluării beneficiului terapeutic adițional al medicamentului ceritinibum, compania care deține autorizația de punere pe piață a depus rezultatele studiului clinic ASCEND-5, studiu clinic randomizat controlat,



multicentric, deschis, de fază III, versus docetaxel sau pemetrexed. Acesta a inclus 231 pacienți adulți cu NSCLC cu status pozitiv pentru ALK, cărora li se administrase anterior atât chimioterapie cu compuși de platină cât și crizotinib, 115 pacienți au fost randomizați în brațul de tratament cu ceritinibum și 116 pacienți în brațul de tratament cu chimioterapie (docetaxel sau pemetrexed). Medicul a decis dacă pacienții din brațul de chimioterapie au primit docetaxel sau pemetrexed. Pacienții din brațul cu ceritinibum au primit o doză zilnică de 750 mg ceritinib pe cale orală.

Obiectivul principal final al studiului a fost supraviețuirea fără progresia bolii. Parametrii secundari de evaluare a eficacității ceritinibum au fost supraviețuirea globală, simptomele, starea de sănătate, calitatea vieții și efectele adverse.

Durata mediană a tratamentului în studiul ASCEND-5 a fost semnificativ mai mare în brațul de tratament cu ceritinibum (30,3 săptămâni) decât în brațul de chimioterapie (6,3 săptămâni). Diferența în ceea ce privește durata de tratament a fost cauzată de diferența în rata de întrerupere a tratamentului în mod special datorată la progresiei bolii. 64,7% dintre pacienții din brațul de tratament cu chimioterapie au utilizat ulterior Zykadia ca tratament antineoplazic.

Analiza gradului de probabilitate și amploarea beneficiului terapeutic suplimentar prezentat de ceritinibum versus comparatorul potrivit în practica clinică din Germania a indicat:

- Întrebarea de cercetare 1: Pacienții pentru care tratamentul cu docetaxel sau pemetrexed reprezintă o opțiune terapeutică - nu există dovezi privind un beneficiu suplimentar al ceritinibum versus docetaxelul sau pemetrexed pentru pacienții adulți cu NSCLC avansat, cu status ALK pozitiv, tratați anterior cu crizotinib.
- Întrebarea de cercetare 2: Pacienții pentru care tratamentul cu docetaxel sau pemetrexed nu reprezintă o opțiune terapeutică - nu există dovezi privind un beneficiu suplimentar al ceritinibum versus cea mai bună îngrijire paliativă pentru pacienții adulți cu NSCLC avansat, cu status ALK pozitiv, tratați anterior cu crizotinib.

Procedura pentru obținerea unei declarații globale privind beneficiul suplimentar reprezintă o propunere a IQWiG. G-BA va decide cu privire la beneficiile suplimentare.

La data de 6 februarie 2017, Comisia Federală Comună (GBA) a cerut Institutului pentru Calitate și Eficiență în Ocrotirea Sănătății (IQWiG) să efectueze o evaluare suplimentară pentru Mandatul A16-62 (Ceritinib – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V).

În dosarul său, pentru dovedirea beneficiului terapeutic adițional al medicamentului ceritinibum, compania care deține autorizația de punere pe piață a depus rezultatele studiului clinic ASCEND-5. Aceste rezultate au inclus analiza morbidității, calitatea vieții și evenimente adverse specifice. Această analiză nu a fost totuși utilizabilă, deoarece compania farmaceutică nu a analizat în mod corespunzător datele.

În cadrul audierii orale, compania a prezentat o analiză modificată privind simptomele, starea de sănătate, calitatea vieții și efectele adverse specifice. G-BA a solicitat IQWiG să evalueze această analiză.

Analiza gradului de probabilitate și amploarea beneficiului terapeutic suplimentar prezentat de ceritinibum versus comparatorul potrivit în practica clinică din Germania a indicat că există un indiciu privind un beneficiu suplimentar



considerabil al ceritinibum pentru pacienții adulți cu NSCLC avansat, cu status ALK pozitiv, tratați anterior cu crizotinib, pentru care tratamentul cu docetaxel sau pemetrexed este o opțiune.

Procedura pentru obtinerea unei declaratii globale privind beneficiul suplimentar reprezintă o propunere a IQWiG. G-BA va decide cu privire la beneficiile suplimentare.

2.5 ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Raportul de evaluare este accesibil doar în limba germană.

3 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că ceritinibum, este rambursat în 16 de state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Cehia, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxembourg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Suedia.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Compania care deține autorizația de punere pe piață pentru medicamentul Alectinib a solicitat evaluarea acestei tehnologii medicale conform criteriilor aprobate pentru *DCI-urile utilizate în tratamentul bolilor rare sau a stadiilor evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică*, publicate conform OMS 487/2017.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni

Conform Ordinului Ministrului Sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008, actualizat, sunt rambursate următoarele medicamente pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastatic, tratați anterior. Aceste medicamente sunt compensate în regim de 100% și sunt menționate în programul de oncologie listat în Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 actualizată.

Medicamentele destinate tratării afecțiunii amintite sunt:

1. **Docetaxel** cu indicațiile:

- tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat locoregional sau metastazat, după eșecul chimioterapiei sau înainte de aceasta.

2. **Paclitaxelum** cu indicația:



- Cancer pulmonar cu celule altele decât celule mici avansat local sau metastatic.
3. **Gemcitabina** cu indicația:
 - tratamentul paliativ al cancerului pulmonar cu alt tip de celule decât cu celule mici avansat local sau metastatic.
 4. **Pemetrexed** cu indicația:
 - ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.
 5. **Erlotinibum** cu indicația:
 - tratamentul pacienților cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim de chimioterapie anterior (pentru acești pacienți nu este necesar să fie determinat statusul mutațional EGFR).
 6. **Bevacizumab** cu indicația:
 - tratamentul de menținere (monoterapie) după administrarea concomitentă cu chimioterapia de linia întâi în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent.
 7. **Nivolumab** cu indicația:
 - în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulți.

Supraviețuirea globală a pacienților care prezintă neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, în stadiu avansat, este influențată favorabil de terapiile administrate.

Conform unui articol publicat în revista Elsevier Lung Cancer Journal, în anul 2012 de către V. Van Damme și colaboratorii (Clinical factors predictive of long-term survival in advanced non-small cell lung cancer), prognosticul general al pacienților cu cancerul pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat este nefavorabil. Mediana supraviețuirii globale este de aproximativ 6 luni pentru pacienții netratați[1]. Într-un amplu studiu randomizat care a comparat patru scheme diferite de chimioterapie pe baza de derivați de platină, mediana supraviețuirii globale a fost de 7,9 luni (95% CI, 7.3 - 8.5), cu o rată de supraviețuire la un an de 33% și cu o rată de supraviețuire la 2 ani de 11%[2].

Pentru pacienții înrolați într-un studiu clinic de fază III, diagnosticați cu stadiu avansat sau metastatic de neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, de tip non-scuamos, care nu au primit în prealabil chimioterapie, mediana supraviețuirii globale a fost de 11,8 luni (CI 95%: 10,4; 13,2) în urma administrării asocierii cisplatină la pemetrexed și respectiv de 10,4 luni (CI 95%: 9,6; 11,2) în cazul pacienților care au primit asocierea cisplatină + gemcitabină (rata de hazard ajustată a fost de 0,81, 95%CI: 0,70; 0,94). Mediana supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 5,3 luni pentru pacienții alocați la grupul cisplatină + pemetrexed (CI 95%: 4,8;5,7) și respectiv de 4,7 luni pentru pacienții randomizați la grupul cisplatină + gemcitabină (CI 95%: 4,4; 5,4), rata de hazard ajustată fiind de 0,90 (CI: 95% 0,79; 1,02) [3].



Într-un studiu realizat de Elizabeth A David și colaboratorii și publicat în anul 2017 (Increasing Rates of No Treatment in Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer Patients: A Propensity Matched Analysis), au fost identificați din National Cancer Database pacienții cu NSCLC din perioada 1998-2012 și 21% (190.539) dintre aceștia nu au primit tratament. Pentru stadiile III A și IV, proporția pacienților netratați a crescut în timpul perioadei de studiu cu 0,21% și, respectiv, cu 0,4% ($p = 0,003$, $<0,0001$). Indiferent de stadiu, pacienții netratați au prezentat o supraviețuire globală semnificativ mai scurtă ($p < 0,0001$). Rezultatele studiului au evidențiat că pentru 6144 de perechi de pacienți cu stadiul III A tratați cu chimioradioterapie versus pacienți fără tratament, mediana supraviețuirii globale a fost mai scurtă pentru pacienții netratați: 16,5 versus 6,1 luni, ($p < 0,0001$). Pentru 19.044 perechi de pacienți cu stadiul IV, tratați cu chimioterapie versus pacienți fără tratament, s-au obținut rezultate similare, cu o mediană a supraviețuirii globale de 9,3 luni pentru pacienții tratați versus 2 luni pentru pacienții netratați ($p < 0,0001$). [4]

Alte date din literatura de specialitate atestă că pentru pacienții diagnosticați cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici avansat, terapia standard de primă linie reprezentată de chimioterapie cu derivați de platină, determină obținerea unei mediane a supraviețuirii globale între 10 și 16 luni și respectiv o mediană a supraviețuirii fără progresia bolii între 4 și 7 luni (Scagliotti et al 2008, Ciuleanu et al 2009, Ettinger et al 2010, Paz-Ares et al 2012). [5]

Rezultatele în cazul administrării chimioterapiei ca terapie de linia a doua sunt sumbre, cu ratele de răspuns mai mici de 10%, mediana supraviețuirii fără progresia bolii între 2 și 3 luni și mediana supraviețuirii globale între 5 și 8 luni (Shepherd et al 2000, Fossella și colab 2000, Hanna și colab. 2004). [5]

În studiul retrospectiv "Treatment patterns and survival in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: a Canadian retrospective study" derulat în 6 centre oncologice din Canada, au fost incluși 97 de pacienți, dintre care 9 pacienți nu au fost tratați cu crizotinib și 39 pacienți erau încă tratați cu crizotinib la sfârșitul studiului. Din cei 49 de pacienți care au întrerupt tratamentul cu crizotinib și au fost incluși în analiză, 43% au primit ceritinibum în orice moment, 20% au primit doar chimioterapie sistemică (niciodată ceritinibum), iar 37% nu au mai primit tratament sau au decedat înainte de a primi tratament suplimentar. Mediana supraviețuirii globale la întreruperea tratamentului cu crizotinib, la pacienții fără tratament subsecvent a fost de 1,7 luni. [6]

Mediana supraviețuirii globale poate fi influențată de 3 grupuri de risc (scăzut, moderat și crescut), stabilite în funcție de 4 parametri: status de performanță, nivelul de LDH, nr. de trombocite și antecedente de fumător, conform unui articol publicat recent în revista „Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research". Conform noului model de evaluare a scorului prognostic aplicat pacienților cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, cu stadiu avansat sau metastatic, valorile obținute pentru supraviețuirea globală sunt stratificate în funcție de grupurile de risc identificate: 18,57 luni, 11,17 luni și 8,97 luni ($p < 0,001$). Rezultatele obținute privind supraviețuirea fără progresia bolii au fost de asemenea, stratificate în funcție de cele 3 grupuri de risc: 8,21 luni, 6,87 luni și 4,43 luni. [7]



Se apreciază că pentru pacienții cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, cu stadiu avansat sau metastatic, tratați anterior, speranța medie de supraviețuire este sub 12 luni, iar medicamentul ceritinibum, raportat la alternativele terapeutice rambursate actual în România, este singura terapie țintită destinată tratamentului pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplastic (ALK), tratați anterior cu crizotinib .

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni.

În cadrul studiului clinic ASCEND-5, studiu clinic randomizat controlat, multicentric, deschis, de fază III, au fost evaluate eficacitatea și tolerabilitatea ceritinibum. Acesta a inclus 231 pacienți adulți cu NSCLC cu status pozitiv pentru ALK, cărora li se administrase anterior atât chimioterapie cu compuși de platină (una sau două scheme care au inclus un dublet pe bază de platină) cât și crizotinib. 115 pacienți au fost randomizați în brațul de tratament cu ceritinibum și 116 pacienți în brațul de tratament cu chimioterapie (docetaxel sau pemetrexed). La 73 pacienți s-a administrat docetaxel și la 40 de pacienți s-a administrat pemetrexed. Pacienții din brațul cu ceritinibum au primit o doză zilnică de 750 mg ceritinibum, în condiții de repaus alimentar. Pacienții randomizați în brațul în care s-a administrat chimioterapie au putut trece la celălalt braț de tratament pentru a li se administra Zykadia, la progresia bolii definită conform RECIST.

Obiectivul principal final al studiului a fost supraviețuirea fără progresia bolii conform evaluării Comitetului Independent de Revizuire în regim orb (BIRC), folosind Criteriile de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST).

Durata mediană de urmărire a fost de 16,5 luni (de la randomizare la data centralizării datelor).

Ceritinibum a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a medianeii supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) , care a fost de 5,4 luni comparativ cu 1,6 luni pentru chimioterapia, evaluată de BIRC (Comitetul Independent Independent de Revizuire în regim orb) [HR = 0,49, [0,36-0,67]; P <0,0001] . Ceritinibum a atins o rată de răspunsului obiectiv (RRO) de 45% față de 8% pentru chimioterapia cu un singur agent.[8]

Ceritinibum a fost asociat cu o rată globală de răspuns intracranian la pacienții cu boală cuantificabilă la nivel cerebral semnificativ statistic mai mare, de 35,3% (CI 95%: 14,2-61,7) în brațul de tratament în care s-a administrat ceritinibum, comparativ cu 5,0% (CI 95%: 0,1- 24,9) în brațul de tratament în care s-a administrat chimioterapie. SFP mediană la pacienții cu metastaze cerebrale la admiterea în studiu a fost de 4,4 luni în brațul de tratament în care s-a administrat ceritinibum comparativ cu 1,4 luni cu chimioterapie (HR = 0,5). Pe de altă parte SFP mediană la pacienții fără metastaze cerebrale a fost de 6,9 luni la pacienții tratați cu ceritinibum versus 2,4 luni cu chimioterapie (HR = 0,45). [8]



În raportul HAS se precizează că datele privind eficacitatea și tolerabilitatea ceritinibum în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplastic (ALK), tratați anterior cu crizotinib, provin din două studii clinice non-comparative, ASCEND-1 (studiu de fază I) și ASCEND-2 (studiu de fază II). Astfel, în studiul ASCEND-2, durată mediană de monitorizare a fost de 7,4 luni, procentul ratei de răspuns obiectiv (obiectivul primar) a fost de 37,1% conform evaluării investigatorului și de 34,3% conform evaluării Comitetului Independent, cu o durată mediană a răspunsului de 9,2 luni. Supraviețuirea mediană fără progresia bolii a fost de 5,7 luni, iar mediana supraviețuirii globale a fost de 14 luni.

În cadrul raportului SMC se precizează că în studiul ASCEND-2 durată mediană de expunere a fost de 8,8 luni, datele prelucrate fiind obținute până în august 2014. Studiul ASCEND-2 a fost un studiu de fază II, deschis, multicentric, non-comparativ, efectuat la pacienți cu NSCLC ALK-pozitiv în stadiu avansat local sau metastatic, care au prezentat progresia bolii după tratament anterior cu crizotinib și chimioterapie. În total 140 de pacienți au fost incluși în studiu și li s-a administrat tratament oral cu Zykadia, în doză zilnică de 750 mg. Obiectivul principal final a fost de a evalua eficacitatea tratamentului cu ceritinibum în funcție de rata de răspuns obiectiv (RRO) conform evaluării investigatorului, folosind Criteriile de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST). Procentul ratei de răspuns obiectiv (obiectivul primar) a fost de 39% conform evaluării investigatorului și de 36% conform evaluării Comitetului Independent, cu o durată mediană a răspunsului de 9,7 luni. Supraviețuirea mediană fără progresia bolii a fost de 5,7 luni (CI 95%: 5,4-7,6) conform evaluării investigatorului și de 7,2 luni conform evaluării Comitetului Independent, iar supraviețuirea globală a fost de 14,9 luni.

ASCEND-1 a fost un studiu de fază I, multicentric, cu un singur braț, care a inclus adulți cu status ECOG de la 0 la 2, cu o speranță de viață de cel puțin 12 săptămâni și cu tumori ALK pozitive avansate local sau metastatice, care au progresat în ciuda terapiei standard. PFS mediană a fost estimată la 6,9 luni (95% CI: 5,6- 8,7), iar supraviețuirea globală mediană a fost estimată la 16,7 luni (CI 95%).

Prin urmare DCI ceritinibum este singura alternativă terapeutică țintită pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplastic (ALK), tratați anterior cu crizotinib, care crește supraviețuirea medie fără progresia bolii cu minim 3 luni.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului

Cancerul pulmonar reprezintă cel mai frecvent tip de cancer la nivel mondial în ultimele decenii. Conform Globocan, în anul 2012, s-a estimat un număr de 1.8 milioane de cazuri noi, reprezentând 13% din toate tipurile noi de cancer.



Cancerul pulmonar este împărțit în 2 categorii majore: NSCLC (cancerului pulmonar non-microcelular) - aproximativ 85% din cancerele pulmonare și SCLC (cancer pulmonar micro-celular).

Conform datelor din literatura de specialitate, la nivel european, prevalența neoplasmului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, ALK pozitiv, a fost estimată la 4-5%, pacienții afectați fiind în general tineri, nefumători sau foști fumători, tipul histologic frecvent identificat fiind adenocarcinom. Deși incidența prezenței mutației ALK reprezintă o proporție din cazurile de cancer la pacienții cu NSCLC, evoluția bolii este agresivă și majoritatea pacienților se prezintă într-un stadiu avansat al bolii. [9]

De asemenea, comparativ cu pacienții diagnosticați cu NSCLC și cu prezența altor mutații oncogenice, ca de exemplu EGFR, pacienții cu mutație ALK+, pe lângă prognosticul nefavorabil pe care îl au, aceștia prezintă și:

- un risc mult mai mare de metastazare secundară (28,3% vs 10% la pacienții cu EGFR), în special metastaze extratoracice (34,8% vs .8% la pacienții cu EGFR);
- un număr mai mare al metastazelor (3,6 față de 2,5 cât este numărul obișnuit al localizărilor metastatice);
- un risc de 2-3 ori mai crescut al afectării pleurale și pericardice (73% vs <45%). [10]

În conformitate cu definiția adoptată de EMA un medicament este destinat tratamentului unei boli rare (destinație orfană) ” dacă este utilizat pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului [...] ”. Și ordinul 861/2014 cu completările și modificările ulterioare, definește ” DCI pentru boli rare – [...] DCI care nu au avut statut de medicamente orfane utilizate pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului ”. În plus, pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune.

Conform site-ului www.orphanet.com, portalul de referință în Europa pentru bolile rare și medicamentele orfane, portal finanțat inclusiv de Uniunea Europeană, cancerul pulmonar fără celule mici (NSCLC), cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplastic (ALK) **nu este inclus pe lista bolilor rare**. Link-ul către ultimul raport (Lista bolilor rare, ianuarie 2019) întocmit de orphanet:

https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf.

În acest raport (Lista bolilor rare, ianuarie 2019), ca și în clasificarea disponibilă la https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?Ing=EN, cancerul pulmonar fără celule mici (NSCLC), cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplastic (ALK) nu este clasificat ca și boală rară.



5. PUNCTAJ OBȚINUT

| Criteria de evaluare | Punctaj |
|---|------------------|
| 1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) | |
| 1.1. HAS – BT 1-Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată | 15 |
| 2. ETM bazată pe cost-eficacitate | |
| 2.1. NICE/SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP | 15 |
| 2.2. IQWIG – indiciu privind un beneficiu adițional considerabil față de comparator | 7 |
| 2.3. G-BA – accesibil doar în limba germană | |
| 3. Statutul de compensare al DCI Ceritinibum în statele membre ale UE – 16 țări | 25 |
| 4. Stadiul evolutiv al patologiei | |
| 4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni | 10 |
| 4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni | 10 |
| 4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului | 0 |
| TOTAL PUNCTAJ | 82 puncte |

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Ceritinibum** pentru indicația: „ în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule non-mici, în stadiu avansat (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), tratați anterior cu crizotinib,, , **întrunește punctajul de admitere necondiționată** în *Lista* care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Ceritinibum pentru indicația: „ în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule non-mici, în stadiu avansat (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), tratați anterior cu crizotinib,, ca terapie de linia a III-a.



REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. V. Van Damme, E. Govaerts, K. Nackaerts, C. Dooms, I. Wauters, J. Vansteenkiste, Clinical factors predictive of long-term survival in advanced non-small cell lung cancer, Elsevier Lung Cancer Journal vol 79, 24.09.2012
2. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al., Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2002;346: 92–98.
3. *Giorgio Vittorio Scagliotti et al.*, Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer, Journal Of Clinical Oncology, volume 26, number 21, July 20 2008
4. Elizabeth A David et al., Increasing Rates of No Treatment in Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer Patients: A Propensity Matched Analysis., Thoracic Oncology 12 March 2017
5. 15 December 2016, EMA/197343/2017, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report ALECENSA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alecensa-epar-public-assessment-report_en.pdf
6. Treatment patterns and survival in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: a Canadian retrospective study, Current Oncology. vol. 6, 23 Dec 2016
7. Gong J et al., A Clinical Prognostic Score to Predict Survival of Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Receiving First-Line Chemotherapy: A Retrospective Analysis, Med Sci Monit. 17 Nov 2018 .
8. Fengying Wu, Sai-Hong Ignatius Ou, ASCEND-5: too little too late?, Journal of Thoracic Disease, Oct 2017; Vol 9(10)
9. Puey Ling Chia, Paul Mitchell, Alexander Dobrovic and Thomas John, Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors, Clinical Epidemiology 2014.
10. Doebele RC, Lu X, Sumey C et al., Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naïve nonsmall cell lung cancer., Cancer 2012
11. Rezumatul caracteristicilor produsului – ZYKADIA 150 mg capsule, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zykadia-epar-product-information_ro.pdf

Șef DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu