

**MONOGRAFIA**  
SINTESI

**CERITINIB (Zykadia®)**

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

A CURA DELLA COMMISSIONE TERAPEUTICA ONCOLOGICA

## 1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Ceritinib (ZyKadia) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) in stadio avanzato, precedentemente trattati con crizotinib (AIFA, giugno 2017).

### 1.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

#### *Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza*

Studio ASCEND-5 (Shaw, 2017): Studio di fase III, randomizzato volto a valutare l'efficacia e la tollerabilità di ceritinib verso chemioterapia (pemetrexed o docetaxel) in pazienti con diagnosi di NSCLC squamoso avanzato o metastatico in progressione dopo trattamento contenente platino e crizotinib. I pazienti arruolati avevano età media pari a 54 anni, un PS ECOG di 0-1 in oltre 80% dei pazienti e oltre il 50% presentava MTS cerebrali. La PFS ha evidenziato un differenziale nella mediana di sopravvivenza di 3.8 mesi a favore di ceritinib, con un HR di 0.49 (0.36-0.67). Eventi avversi severi sono registrati nel 43% dei pazienti trattati con ceritinib e nel 32% dei pazienti trattati con chemioterapia. La tossicità grave, di grado  $\geq 3$ , è risultata nettamente inferiore nel gruppo trattato con chemioterapia.

Si riportano, inoltre, i risultati dei seguenti studi:

- studio ASCEND-1 (Kim 2016): studio di fase 1 con arruolamento di 255 pazienti, di cui l'83% era ALK mutato. Il 66% dei pazienti arruolati aveva ricevuto un precedente trattamento (crizotinib), in cui l'ORR è risultata pari al 56%. La sopravvivenza mediana nei pazienti pretrattati è stata di 16.7 mesi (95%CI 14.8-NE). Circa 80% dei pazienti ha manifestato tossicità a carico del tratto gastrointestinale (di cui solamente un 6% di grado 3-4); un 40% ha manifestato un incremento di AST, ALT e GGT. Il 5% ha manifestato fatigue di grado 3-4.
- Studio ASCEND-2 (Crinò 2016): studio di fase II con arruolamento di 140 pazienti. La mediana di follow up è stata di 11.3 mesi (range 0.1-18.9 mesi). L'età mediana era di 51 anni (range 29-80); il 14.3% dei pazienti aveva un PS uguale a 2; il 92% delle lesioni erano adenocarcinomi ed il 71.4% dei pazienti aveva lesioni cerebrali. La ORR è stata pari al 38.6% (95%CI 30.5%-47.2%). La sopravvivenza mediana è stata di 14.9 mesi (95%CI 13.5-NE) e la sopravvivenza a 1 anno è stata di 63.8% (95%CI 54.9-71.4).

#### *Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA e valutazioni economiche*

**CADTH-Canada (2017):** raccomanda il rimborso di ceritinib in monoterapia per i pazienti con NSCLC ALK positivo, localmente avanzato (non trattabile con intento curativo) o metastatico, in progressione o intollerante a crizotinib a condizione che la costo-efficacia del trattamento raggiunga livelli considerati accettabili. Inoltre la Commissione canadese concorda nello stabilire che, sulla base delle caratteristiche cliniche dei pazienti inclusi nei trial, l'utilizzo di ceritinib può essere esteso: ai pazienti con  $PS \geq 2$  a discrezione del medico oncologo ed ai pazienti con malattia metastatica a carico del SNC.

**ICQWIG-Germania (2017):** raccomanda l'uso di ceritinib per i pazienti adulti pretrattati con crizotinib.

**NICE-UK (2016):** Ceritinib è raccomandato, entro la sua autorizzazione, come opzione di trattamento per i pazienti adulti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule ALK mutato che hanno ricevuto precedentemente un trattamento con crizotinib. Il farmaco è raccomandato solo quando l'azienda provvederà ad una riduzione del costo tale da poter inserire il farmaco nel Patient Access Scheme.

**SCM-Scozia (2015):** raccomanda l'uso di ceritinib per il trattamento di pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule avanzato ALK mutato precedentemente trattati con crizotinib.

**AWMSG-Galles:** rimanda al documento più aggiornato prodotto dal NICE.

**HAS-Francia (2015):** riconosce che ceritinib apporta un miglioramento nella pratica assistenziale minimo e che debba essere impiegato in terza linea.

**NCPE-Irlanda (2015):** raccomanda il rimborso di ceritinib in pazienti adulti con NSLC ALK positivo precedentemente trattati con crizotinib.

#### *Stima dell'impatto economico a livello regionale*

Il costo del trattamento con ceritinib per singolo paziente è di circa €22.200, assumendo una durata media di trattamento di 6 mesi. Ipotizzando 30 pazienti l'anno l'impatto annuale sul budget regionale rispetto a pemetrexed stimato è di circa €470.000; rispetto a docetaxel è di circa €640.000.

I dati dei costi sono relativi a novembre 2017 e verranno aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs

### 1.2 PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

Sulla base delle evidenze di efficacia e sicurezza delle opzioni terapeutiche per i pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico, tenendo in considerazione LG, unitamente a report di HTA e al parere degli esperti, la Commissione propone:

- l'utilizzo di ceritinib per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato e con riarrangiamento del gene ALK, che abbiano già effettuato terapia con crizotinib e in assenza di tossicità residua dal precedente trattamento.

In considerazione del profilo di tossicità del farmaco, ed in particolare quello a carattere gastrointestinale, la Commissione consiglia di dedicare particolare attenzione ad informare adeguatamente il paziente (ed eventuale caregiver) sui potenziali effetti collaterali correlati al trattamento.