



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.15  
Fax: +4021-316.34.97  
[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: ALECTINIB**

**INDICAȚIA: CA MONOTERAPIE PENTRU TRATAMENTUL DE PRIMA LINIE AL PACIENȚILOR ADULȚI CU CANCER PULMONAR FĂRĂ CELULE MICI (NSCLC) AVANSAT, CU STATUS POZITIV PENTRU KINAZA DIN LIMFOMUL ANAPLAZIC (ALK)**

Data depunerii dosarului	10.07.2018
Număr dosar	26986

**PUNCTAJ: 62**





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Alectinib  
1.2. DC: Alecensa 150 mg  
1.3 Cod ATC: L01XE36  
1.4. Data eliberării APP: 16 februarie 2017  
1.5. Deținătorul APP: Roche Registration GMBH-reprezentată prin Roche 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	Ambalaj multiplu x 224 capsule (4 cutii a câte 56 capsule); blistere din Al/Al (PA/Alu/PVC/Alu)

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

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	27507,67 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	122,80 lei

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Alecensa este indicat ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplastic (ALK).	<ul style="list-style-type: none"><li>600 mg (patru capsule de 150 mg) administrată de două ori pe zi, împreună cu alimente (doză zilnică totală de 1200 mg)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Nu este precizată durata medie a tratamentului.</li><li>Tratamentul cu Alecensa trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității intolerabile.</li><li>Tratamentul cu Alecensa trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.</li><li>Este necesară efectuarea unui test validat pentru identificarea statusului ALK în vederea selectării pacienților</li></ul>



		cu NSCLC ALK-pozitiv. Statusul NSCLC ALK-pozitiv trebuie determinat înainte de inițierea tratamentului cu Alecensa
--	--	--

- **Pacienți vârstnici:** Datele limitate privind siguranța și eficacitatea Alecensa la pacienți cu vârsta  $\geq 65$  de ani nu sugerează necesitatea ajustării dozei de Alecensa la pacienții vârstnici. Nu sunt disponibile date cu privire la pacienții cu vârsta  $> 80$  de ani.
- **Insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Alecensa nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă. Cu toate acestea, având în vedere că eliminarea alectinib pe cale renală este neglijabilă, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală severă.
- **Insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) sau moderată (Child-Pugh B) ca boală de fond. Pacienților cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) trebuie li se administreze o doză de inițiere de 450 mg de două ori pe zi (doză totală de 900 mg). Pentru toți pacienții cu insuficiență hepatică, se recomandă monitorizarea adecvată (de exemplu, markerii funcției hepatice)
- **Copii și adolescenți:** Siguranța și eficacitatea Alecensa la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.
- **Valori foarte mari ale greutății corporale ( $> 130$  kg):** Deși simulările farmacocinetice cu Alecensa nu indică un grad scăzut al expunerii la pacienții cu valori foarte mari ale greutății corporale ( $> 130$  kg), alectinib prezintă o distribuție generalizată, iar studiile clinice cu alectinib au înrolat pacienți cu valori ale greutății corporale situate între 36,9–123 kg. Datele privind pacienții cu greutatea corporală peste 130 kg sunt nu sunt disponibile.

#### Modificările dozei

Gestionarea reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozelor, întreruperea temporară a administrării sau oprirea permanentă a tratamentului cu Alecensa. Doza de Alecensa trebuie redusă în etape de 150 mg de două ori pe zi, în funcție de tolerabilitate. Tratamentul cu Alecensa trebuie întrerupt permanent în cazul în care pacienții nu tolerează doza de 300 mg administrată de două ori pe zi.

Tabel - Recomandări privind modificarea dozei recomandate

Schema de scădere a dozelor	Doză
Doza	600 mg de două ori pe zi
Prima reducere a dozei	450 mg de două ori pe zi
A doua reducere a dozei	300 mg de două ori pe zi



## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Alecensa a fost evaluată de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 30 mai 2018.

Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR )** prezentat de medicamentul Alecensa este **important** în indicația: „Alecensa este indicat ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplazic (ALK).
- Alecensa a demonstrat un beneficiu terapeutic adițional minor (ASMR IV ) comparativ cu crizotinib, pentru tratamentul pacienților cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplazic (ALK), având în vedere demonstrarea superiorității Alecensa față de crizotinib, comparator relevant clinic, în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii și riscul de progresie cerebrală, dar fără posibilitatea de a se ajunge la o concluzie privind supraviețuirea globală din cauza metodologiei urmate.

Comisia de Transparență a dat aviz favorabil pentru includerea Alecensa în sistemul de compensare. Procentul de rambursare propus pentru această indicație a fost de 100%.

Experții au concluzionat că **comparatorii relevanți** pentru practica clinică din Franța sunt: Xalkori (Crizotinib), Zykadia ( Ceritinib).

#### **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 , pentru tratamentul de primă linie. În absența unor date privind prevalența, această estimare se va face pe baza incidenței.

În Franța, cancerul pulmonar reprezintă 39 495 de cazuri noi pe an, conform datelor INca 2014. Cancerul pulmonar fără celule mici (NSCLC) reprezintă 85% din cazurile de cancer pulmonar sau 33 571 cazuri pe an.

Se estimează că:

- 68% - proporția pacienților diagnosticați încă de la început în etapele III B și IV non-operabil, adică 22 828 pacienți;
- 32% - proporția pacienților diagnosticați în etapele localizate (etapa I-III A) și eligibili pentru tratament inițial. Dintre acești pacienți, 40% vor progresa într-o etapă avansată sau metastatică, adică 4 297 de pacienți.

Astfel, în fiecare an în Franța, în jur de 27 125 pacienți noi prezintă NSCLC stadiul IIIB / IV. Subtipul de NSCLC non-epidermoid este estimat la 65%, adică 17 631 pacienți.

Rata de translocare ALK la acești pacienți este de 3,5% sau de aproximativ 620 de pacienți.



În total, populația țintă pentru Alecensa în această indicație în Franța este estimată la aproximativ 620 de pacienți pe an.

### **Poziția în strategia terapeutică**

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.

La pacienții cu NSCLC cu status pozitiv ALK, tratamentul de prima linie recomandat este crizotinibul sau ceritinibul. Nu sunt disponibile date comparative directe între aceste două medicamente.

Având în vedere superioritatea sa demonstrată comparativ cu crizotinibul, alectinibul este o opțiune terapeutică preferențială în tratamentul de primă linie al cancerului bronho-pulmonar avansat cu status pozitiv ALK.

### **2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE**

Alecensa a fost evaluată tehnic de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence), iar raportul a fost publicat în data de 08 august 2018.

În raportul NICE TA 536 medicamentul alectinib 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 nu au primit anterior tratament, dacă compania oferă discount-ul negociat în schema de acces pentru pacienți.

Opțiunea terapeutică pentru pacienții cu NSCLC avansat ALK-pozitiv, netratați anterior, este reprezentată de obicei de crizotinib.

Dovezile principale pentru alectinib provin dintr-un studiu clinic în curs de desfășurare. Rezultatele studiului sugerează că alectinibul este mai eficient decât crizotinibul în întârzierea progresiei bolii, inclusiv în ceea ce privește afectarea sistemului nervos central. Nu există însă suficiente dovezi în ceea ce privește supraviețuirea globală cu alectinib comparativ cu crizotinib. Dar, folosind cele mai plauzibile ipoteze și cu discount-ul negociat în schema de acces pentru pacienți, alectinib poate fi considerat o alternativă terapeutică cost-eficientă pentru resursele NHS.

Experții au concluzionat că comparatorul relevant pentru practica clinică din Marea Britanie este crizotinibul.



### 2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Alecensa a fost evaluat de către The Scottish Medicines Consortium (SMC), iar raportul (SMC 2012) a fost publicat în data de 6 august 2018.

Medicamentul cu DCI Alectinib este acceptat pentru utilizarea în cadrul NHS Scoția ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplazic (ALK).

A fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă în supraviețuirea fără progresie (SFP) pentru Alectinib, comparativ cu alt inhibitor de tiozin-kinază, la pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat sau recurent, cu status pozitiv ALK, care nu au primit anterior terapie.

Experții au concluzionat că comparatorul relevant pentru practica clinică din Scoția este crizotinib.

### 2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

Medicamentul alectinib 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 de primă linie la pacienții adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplazic (ALK). Raportul de evaluare a fost publicat în data de 28 martie 2018.

În vederea evaluării beneficiului terapeutic, a fost analizat alectinib față de comparatorul relevant pentru practica clinică (ACT), crizotinib.

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

- pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplazic (ALK), există un indiciu al unui beneficiu suplimentar necuantificabil al Alectinibului față de ACT (terapia comparatoare adecvată) Crizotinib.



Tabel: Alectinib - Probabilitatea si amploarea beneficiului suplimentar

Indicatie	Terapie comparatoare adecvată <sup>a</sup>	Probabilitate si amploarea beneficiului suplimentar <sup>b</sup>
Tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplazic (ALK).	Crizotinib	Indiciu privind un beneficiu suplimentar necuantificabil

a: Se prezintă terapia comparatoare adecvată stabilită de către Comitetul federal (G-BA).

b: Pentru zona de aplicație prezentă, se presupune că pacienții cu NSCLC sunt în stadiul bolii IIIB până la IV (stadializare conform IASLC, UICC), fără indicație pentru rezecție curativă, tratament radiologic sau radiochimioterapie.

ALK: limfokinază anaplazică; G-BA: Comitetul federal comun; IASLC: Asociația Internațională pentru Studiul Cancerului Pulmonar; NSCLC: cancer pulmonar non-microcelular; pU: Antreprenor farmaceutic; UICC: Uniunea pentru Controlul Cancerului Internațional.

Procedura pentru obtinerea unei declaratii globale privind beneficiul suplimentar reprezinta o propunere a IQWiG.

G-BA va decide cu privire la beneficiile suplimentare.

## 2.5 ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Aleensa a fost evaluat tehnic de către de autoritățile competente din Germania (Comitetului Federal Comun - G-BA), iar raportul a fost publicat în data de 21 iunie 2018 .

Comparatorul relevant pentru practica clinică din Germania este: crizotinib.

În vederea evaluării beneficiului terapeutic adițional al medicamentului alectinib , compania care deține autorizația de punere pe piață a depus rezultatele studiului clinic ALEX, studiu clinic de fază III, randomizat, deschis, pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplazic (ALK). A fost analizat tratamentul cu alectinib comparativ cu crizotinib. A fost demonstrat un indiciu pentru un beneficiu suplimentar necuantibil pentru alectinib versus crizotinib.

Medicamentul alectinib ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplazic (ALK), a primit aviz pozitiv și este rambursat prin decizia G-BA din 21 iunie 2018 în Germania.

Inițierea și monitorizarea tratamentului cu alectinib trebuie să fie efectuate numai de către medici specialiști de medicină internă, hematologie și oncologie cu experiență în tratamentul pacienților cu carcinom pulmonar fără celule mici, precum și de către medici specialiști de medicină internă și pneumologie sau medici specialiști în pneumoftiziologie și alți medici care participă la acordul de oncologie din alte grupuri de specialitate.



Un test validat ALK este necesar pentru identificarea pacienților cu ALK pozitiv NSCLC. Statutul ALK-positiv al NSCLC trebuie să fie dovedit înainte de începerea tratamentului cu alectinib.

### 3 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că alectinib, este rambursat în 20 de state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxembourg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovenia, Spania, Suedia, Ungaria.

### 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, netratați 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.
- tratament în asociere cu cisplatina, al pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, nerezekabil, avansat loco-regional sau metastazat, la pacienții care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune.

2. **Paclitaxelum** cu indicația:

- Cancer pulmonar cu celule altele decât celule mici avansat local sau metastatic.

3. **Gemcitabina** cu indicația:

- tratamentul de primă intenție al cancerului pulmonar cu alt tip de celule decât cu celule mici, stadiile IIIA sau IIIB sau IV în asociere cu cisplatina.





4. **Vinorelbium** cu indicația:

- tratamentul de primă intenție singular sau asociat al cancerului pulmonar cu alte celule decât celule mici avansat local sau metastatic

5. **Pemetrexed** cu indicația:

- în asociere cu săruri de platină este indicat ca tratament de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastatic având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.

6. **Erlotinibum** cu indicația:

- tratament de primă linie la pacienții cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare EGFR.

7. **Bevacizumab** cu indicația:

- tratament de linia întâi (în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină până la 6 cicluri) în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent.

8. **Gefitinibum** cu indicația:

- pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici - NSCLC (non small cell lung cancer), avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutații ale tirozinkinazei receptorului factorului de creștere epidermal uman EGFR\_TK.

9. **Osimertinib** cu indicația:

- tratamentul pacienților adulți cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutație pozitivă T790M a receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR).

10. **Pembrolizumab** cu indicația:

- în monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) > 50%, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.

11. **Afatinibum** cu indicația:

- ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți netratați anterior cu inhibitori de tirozinkinaza (TKI) la pacienții cu NSCLC avansat local sau metastatic, la care s-a pus în evidența mutația activatoare genei Receptorului Factorului de Creștere Epidermal (EGFR).

12. **Crizotinibum** cu indicația:

- tratamentul adulților cu carcinom bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK pozitiv).

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 cisplatinei 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 (NCDB- programul comun al Comisiei pentru Cancer ( Commission on Cancer) și al Societății Americane pentru Cancer (American Cancer Society)) 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 similar, 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].

Mediana supraviețuirii globale poate fi influențată de 3 grupuri de risc (scăzut, moderat și crescut), stabilite în funcție de 4 parametrii: 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. [6]

Pacienții cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, stadiu avansat sau metastatic, prezintă în urma administrării chimioterapie, ca tratament de primă intenție, o speranță de viață de aproximativ 12 luni. Se apreciază că în lipsa chimioterapie, speranța medie de supraviețuire a pacienților cu această patologie este sub 12 luni.

Conform datelor din O.MS 1301/500/2008, actualizat, medicamentul crizotinib este rambursat în România pentru indicația: “tratamentul adulților cu carcinom bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK pozitiv)”. Prin urmare, medicamentul alectinib, raportat la alternativele terapeutice rambursate actual în România, nu este singura terapie țintită destinată tratamentului pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplazic (ALK), netratați anterior.

#### **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.**

Eficacitatea și tolerabilitatea Alectinib în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplazic (ALK), au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic de fază III, randomizat, deschis (BO28984, ALEX) la pacienți cu NSCLC cu status pozitiv pentru ALK, care nu au fost tratați anterior, versus crizotinib.

Acesta a inclus 303 pacienți cu NSCLC cu status pozitiv pentru ALK, care nu au fost tratați anterior, 151 pacienți au fost randomizați în brațul de tratament cu crizotinib și 152 pacienți în brațul de tratament cu Alecensa, cărora li s-a administrat Alecensa pe cale orală, în doza recomandată de 600 mg, de două ori pe zi. Anterior randomizării în studiu, a fost necesară testarea la nivel central a probelor tisulare prelevate de la toți pacienții, în vederea stabilirii pozitivității expresiei proteinei ALK, cu ajutorul testului imunohistochimic Ventana anti-ALK.

Obiectivul principal al studiului a fost demonstrarea superiorității Alecensa comparativ cu crizotinib pe baza supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) conform evaluării investigatorului în funcție de criteriile RECIST.

Conform analizei efectuată în cadrul raportului HAS, durata mediană a perioadei de monitorizare a fost de 18,6 luni în grupul cu alectinib și de 17,6 luni în grupul cu crizotinib, datele prelucrate fiind obținute până la 09 februarie



2017. Rezultatele obținute în studiul clinic de fază III, ALEX, au evidențiat că mediana supraviețuirii fără progresia bolii conform evaluării investigatorului a fost de 11,1 luni (CI 95%: 9,1-13,1) în grupul cu crizotinib și nu a fost atinsă în grupul cu alectinib (CI 95%: 17,7%). -NE). Alectinib a scăzut riscul de progresie sau deces cu 53% comparativ cu crizotinibul (HR = 0,47 [CI 95%: 0,34-0,65], p <0,0001)).

Rezultatele privind parametrii secundare de evaluare a eficacității au evidențiat următoarele aspecte:

- mediana supraviețuirii fără progresia bolii evaluată de CIE (Comitetul Independent de Evaluare) a fost de 25,7 luni în grupul cu alectinib comparativ cu 10,4 luni în grupul cu crizotinib, (HR = 0,50 [CI 95%: 0,36- 0,70], p = 0,0001)), cu un câștig de 15,3 luni.

- o scădere a riscului unei prime progresii la nivelul cerebral sub alectinib comparativ cu crizotinib: 12% (18 pacienți) în grupul cu alectinib comparativ cu 45% (68 pacienți) în grupul cu crizotinib (HR = 0,16 [ 95% CI: 0,10 - 0,28], p = 0,0001).

- nu s-au observat diferențe între cele două loturi de tratament cu privire la rata de răspuns obiectiv: 82,9% dintre pacienții din grupul tratat cu alectinib și 75,5% dintre pacienții din grupul tratat cu crizotinib ([CI 95%: -1,71 - 16,50], p = 0.0936). Deoarece această diferență nu este semnificativă din punct de vedere statistic, analiza ierarhică a obiectivelor secundare a fost întreruptă, iar datele comparative privind supraviețuire globală nu vor fi disponibile.

Comitetul de experți din cadrul HAS a concluzionat că Alecensa a demonstrat superioritate față de crizotinib, comparator relevant clinic, în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii și riscul de progresie cerebrală, dar fără posibilitatea de a se ajunge la o concluzie privind supraviețuirea globală din cauza metodologiei urmate.

În cadrul raportul publicat de SMC se precizează că obiectivul principal, SFP evaluat de investigator, a fost semnificativ mai mare cu alectinib comparativ cu crizotinib, cu un raport de risc (HR) de 0,47 (CI 95%: 0,34-0,65); p <0,001. PFS mediană nu a fost atinsă cu alectinib și a fost de 11,1 luni cu crizotinib. Mediana supraviețuirii fără progresia bolii evaluată de CIE (Comitetul Independent de Evaluare) a fost de 25,7 luni în grupul cu alectinib comparativ cu 10,4 luni în grupul cu crizotinib, (HR = 0,50 [CI 95%: 0,36- 0,70], p = 0,0001)). Nu a existat o diferență semnificativă între grupuri în ceea ce privește rata de răspuns obiectiv (ORR) evaluată de investigator conform RECIST sau răspunsul parțial (PR): 83% (126/152) în grupul cu alectinib versus 76 % (114/151) în grupul cu crizotinib. Durata răspunsului a fost mai mare cu alectinib decât cu crizotinibul, cu HR= 0,36 (CI 95%: 0,24 până la 0,53). Durata mediană a răspunsului nu a fost atinsă în grupul cu alectinib și a fost de 11,1 luni în grupul cu crizotinib. Datele privind supraviețuirea globală (OS) au fost insuficiente, doar 23% (35/152) și 26% (40/151) dintre pacienții din respectivele grupuri au decedat. Astfel, deoarece criteriu secundar anterior (ORR evaluată de investigator) nu a fost semnificativ statistic, supraviețuirea globală nu a fost determinată în mod oficial, dar a fost asociată cu un HR de 0,76 (CI 95%: 0,48-1,20). O analiză a supraviețuirii globale este planificată atunci când aproximativ 50% dintre pacienți au decedat.

Comitetul de experți din cadrul SMC a concluzionat că a fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă în supraviețuirea fără progresie (SFP) pentru Alectinib, comparativ cu alt inhibitor de tirozin-kinază, la pacienții cu



cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat sau recurent, cu status pozitiv ALK, care nu au primit anterior terapie.

Dintre medicamentele enumerate mai sus și rambursate pentru tratamentul neoplasmului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastatic, DCI crizotinibum se adresează țintit neoplasmului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici avansat, pozitiv pentru ALK.

Eficacitatea și siguranța crizotinib în tratamentul pacienților cu NSCLC metastatic, ALK-pozitiv, netratați anterior sistemic pentru stadiul avansat al afecțiunii au fost demonstrate în Studiul clinic 1014, multinațional, randomizat, în regim deschis. Acesta a inclus 343 pacienți cu NSCLC avansat, ALK-pozitiv, depistați prin hibridizare fluorescentă in situ (Fluorescence In Situ Hybridization-FISH), înainte de randomizare: 172 pacienți au fost randomizați în brațul de tratament cu crizotinib și 171 pacienți au fost randomizați în brațul de tratament cu chimioterapie (pemetrexed + carboplatină sau cisplatină; până la 6 cicluri de tratament).

Rezultatele obținute în studiul clinic de fază III, PROFILE 1014, au evidențiat că mediana supraviețuirii fără progresia bolii este de 10.9 luni pentru pacienții care au primit crizotinib și respectiv de 7 luni, pentru pacienții care au primit chimioterapie (HR 0.45; 95% CI 0.35–0.60;  $P < 0.001$ ). Studiul PROFILE 1014 a fost publicat după aproximativ 17 luni de monitorizare a pacienților (au fost prelucrate datele obținute până la 30 noiembrie 2013). Crizotinib a prelungit în mod semnificativ supraviețuirea fără progresie (SFP), acesta fiind obiectivul principal al studiului, în comparație cu chimioterapia.

În cadrul Congresului de la Madrid din anul 2017, au fost prezentate rezultatele acestui studiu obținute după 3 ani de monitorizare a pacienților înrolați (datele prelucrate au fost obținute până la 30 noiembrie 2016), rata de supraviețuire globală la 4 ani (48 luni) a fost de 56,6% pentru pacienții tratați cu crizotinib și respectiv de 49,1% pentru pacienții din grupul de control (HR=0,760; [95% CI: 0,548, 1,053];  $p=0,0978$ ). Diferența în privința ratei de supraviețuire globală între cele două grupuri de tratament nu a fost semnificativă statistic.

Comitetul de experți din cadrul HAS a concluzionat că supraviețuirea mediană fără progresia bolii a fost de 10,9 luni pe brațul tratat cu crizotinib și respectiv de 7 luni, pe brațul de control. Câștigul absolut a fost de 3,9 luni în favoarea crizotinibului (HR = 0,454; CI 95%: [0,346 -0,596],  $p < 0,0001$ ). La momentul efectuării analizei, nu a fost detectată nici o diferență între cele două grupuri de tratament sub aspectul supraviețuirii globale: 44 de pacienți (25,6%) proveniți din grupul tratat cu crizotinib și 46 de pacienți (26,9%) din grupul cu chimioterapie au decedat (HR = 0,821; CI 95% [0,536-1,255]. Mediana supraviețuirii globale nu a fost atinsă în niciunul din cele două grupuri de tratament.

În cadrul raportul publicat de SMC, se precizează că administrarea crizotinibului a fost asociată cu o îmbunătățire statistic semnificativă a supraviețuirii fără progresia bolii, raportată la valoarea obținută în grupul care a primit chimioterapie, raportul de risc fiind de 0,45 (95% interval de încredere [CI]: 0,35 până la 0,60),  $p < 0,001$ . Mediana supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 10,9 luni în grupul tratat cu crizotinib și respectiv 7,0 luni pentru pacienții care au primit chimioterapie.



Conform datelor din O.MS 1301/500/2008, actualizat, medicamentul crizotinib este rambursat în România pentru indicația: "tratamentul adulților cu carcinom bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK pozitiv)". Prin urmare, ambele medicamente, atât alectinib cât și crizotinib, cresc supraviețuirea fără progresia bolii cu minimum 3 luni, iar DCI alectinib, raportat la alternativele terapeutice rambursate actual în România, nu este singura terapie țintită destinată tratamentului pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplazic (ALK), netratați anterior.

**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. În anul 2012, conform Globocan, 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) , care reprezintă aproximativ 85% din cancerele pulmonare si 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. Desi incidenta prezentei 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. [7]

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%). [8]

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](http://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](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?lng=EN](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=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

Criterii de evaluare	Punctaj
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
1.1. HAS – BT 1-Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	15
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.1. NICE - recomandă rambursarea fără restricții față de RCP 2.2. SMC - recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	15
2.3. IQWiG – indiciu de beneficiu adițional necuantificabil față de comparator 2.4. G-BA – indiciu de beneficiu adițional necuantificabil față de comparator	7
<b>3. Statutul de compensare al DCI Alectinib în statele membre ale UE – 20 țări</b>	25
<b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>	
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	0
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	0
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
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>62 puncte</b>



## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **alectinib** pentru indicația: *”ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplastic (ALK),, , întrunește punctajul de admitere condiționată* 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 Alectinib pentru indicația: *„ ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplastic (ALK),,.*

## 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alecensa-epar-public-assessment-report_en.pdf)
6. 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 .
7. 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.
8. Doebele RC, Lu X, Sumey C et al., Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naïve nonsmall cell lung cancer.,Cancer 2012
9. Rezumatul caracteristicilor produsului – ALECENSA 150 mg capsule, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_ro.pdf)

Șef DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu