



**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 PACIENȚILOR ADULȚI CU NSCLC  
AVANSAT, CU STATUS POZITIV ALK, TRATAȚI ANTERIOR CU CRIZOTINIB**

Data depunerii dosarului	10.07.2018
Număr dosar	26986

**PUNCTAJ:67**





## 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 pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib.	<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 Transparența din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 13 decembrie 2017.

Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR )** prezentat de medicamentul Alecensa este **important** în indicația: „*Alecensa este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib.*”
- Alecensa a demonstrat un beneficiu terapeutic adițional minor (ASMR IV ) comparativ cu monochimioterapia (docetaxel sau premetrexed), pentru tratamentul pacienților cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplazic (ALK), tratați anterior cu crizotinib, având în vedere demonstrarea unei îmbunătățiri în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii, dar fără un impact demonstrat asupra supraviețuirii globale sau calității vieții în comparație cu monochimioterapia (docetaxel sau pemetrexed).

Comisia de Transparența 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: Taxotere (docetaxel), Alimta (pemetrexed), 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 , tratați anterior cu crizotinib.

Datele epidemiologice indică faptul că în 2012 au fost diagnosticate în Franța 39 500 de cazuri noi de cancer bronhopulmonar. În plus, proiecțiile de impact pentru anul 2015 sugerează un număr total de 45222 de cazuri noi. Având în vedere incertitudinile asociate cu acest tip de abordare (ipoteze utilizate pentru tendințele temporale), impactul observat în 2012 este cel luat în considerare pentru estimarea populației țintă.

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 metastazat, ALK pozitiv primesc o a doua linie de tratament după eșecul tratamentului anterior, adică 495 de 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 500 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 ale căror tumori prezintă mutații ale genei ALK, tratamentul recomandat este crizotinib ca tratament de primă linie. În cazul progresiei după tratamentul cu crizotinib, recomandările ghidului ESMO din 2016, precum și recomandările ghidului NCCN din 2017, disting în special două situații:

- în cazul unei progresii non-simptomatice sau al unei leziuni sistemice izolate, se recomandă continuarea tratamentului cu crizotinib.
- în prezența localizărilor multiple, se recomandă inițierea tratamentului cu ceritinib sau alectinib.

Alecensa este o opțiune terapeutică nouă pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib. În absența datelor comparative directe nu se poate stabili poziția acestuia față de ceritinib.

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

Nu a fost publicat până în prezent de către National Institute for Health and Care Excellence raportul de evaluare tehnică bazată pe cost-eficacitate a DCI alectinib pentru indicația: „*Alecensa este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib.*”

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

Nu a fost publicat până în prezent de către Scottish Medicines Consortium raportul de evaluare tehnică bazată pe cost-eficacitate a DCI alectinib pentru indicația: „*Alecensa este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților*



adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib”, deoarece compania care deține autorizația de punere pe piață nu a depus dosar de evaluare.

## 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 pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici ( NSCLC) avansat , cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplastic (ALK), tratați anterior cu crizotinib. Raportul de evaluare a fost publicat în data de 28 iulie 2017.

În vederea evaluării beneficiului terapeutic, a fost analizat alectinib față de comparatorul relevant pentru practica clinică (ACT). Trei întrebări de cercetare au rezultat ca urmare a specificării terapiilor comparatoare pentru diferite grupuri de pacienți. Astfel sunt utilizați următorii termeni pentru cele 3 grupuri de pacienți:

- Întrebarea de cercetare 1: Pacienții care nu au primit chimioterapia anterior;
- Întrebarea de cercetare 2: Pacienții pentru care tratamentul cu docetaxel sau pemetrexed reprezintă o opțiune terapeutică;
- Întrebarea de cercetare 3: 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 alectinib versus comparatorul potrivit în practica clinică din Germania este prezentat în tabelul de mai jos.

Tabel: Alectinib - Probabilitatea si amploarea beneficiului suplimentar

Întrebare de cercetare	Subindicatie	Terapie comparatoare adecvată ACT <sup>a</sup>	Probabilitate si amploarea beneficiului suplimentar
------------------------	--------------	--	---



1.	Tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib, care nu au primit chimioterapie anterior	<p>Pacienți cu scor ECOG PS de 0, 1 sau 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>cisplatină în combinație cu un citostatic de generația a III-a</b> (vinorelbină, gemcitabină, docetaxel, paclitaxel sau pemetrexed) luând în considerare statutul de omologare;</li> <li>• <b>carboplatină în combinație cu un citostatic de generația a III-a</b> (doar la pacienții cu risc crescut de a manifesta efecte secundare induse de cisplatină în contextul unei terapii combinate; vezi Anexa VI la Secțiunea K din Directiva în domeniul farmaceutic);</li> </ul> <p>Pacienți cu scor ECOG PS 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ca alternativă la terapia combinată cu compuși de platină: monoterapie cu gemcitabină sau vinorelbină</li> </ul>	Nu a fost dovedit un beneficiu adițional.
2.	Tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib, care sunt eligibili pentru tratament cu docetaxel sau pemetrexed după	<b>Docetaxel sau pemetrexed</b>	Nu a fost dovedit un beneficiu adițional.
3.	Tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib, care sunt nu sunt eligibili pentru tratament cu docetaxel sau pemetrexed	Cea mai bună îngrijire paliativă <sup>b</sup>	Nu a fost dovedit un beneficiu adițional.
<p>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 îngrosate.</p> <p>b: se referă la terapia care oferă pacientului cea mai bună îngrijire paliativă optimizată individual pentru ameliorarea simptomelor și îmbunătățirea calității vieții.</p> <p>ACT: terapie comparatoare adecvată; ALK: kinaza din limfomul anaplastic; G-BA: Comitetul federal comun; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NSCLC: neoplasm bronho-pulmonar fără celule</p>			

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

G-BA va decide cu privire la beneficiile suplimentare.

La data de 4 septembrie 2017 , Comisia Federală Comună (GBA) a cerut Institutului pentru Calitate și Eficiență în





Ocrotirea Sănătății (IQWiG) să efectueze o evaluare suplimentară pentru Mandatul A17-19 (Alectinib – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V ), respectiv evaluarea studiului ALUR.

În dosarul său , în vederea evaluării beneficiului terapeutic adițional al medicamentului alectinib, compania care deține autorizația de punere pe piață a depus rezultatele studiului clinic randomizat, ALUR, aflat în desfășurare .

Eficacitatea și tolerabilitatea Alectinib în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplazic (ALK), care au fost tratați anterior cu crizotinib și chimioterapie cu compuși de platină (întrebarea de cercetare 2), au fost evaluate în cadrul studiului clinic randomizat ALUR versus docetaxel sau pemetrexed. Potrivit companiei, rezultatele acestui studiu nu fuseseră încă disponibile la momentul depunerii dosarului pentru evaluarea beneficiului terapeutic pentru alectinib la G-BA la data de 27 aprilie 2017, compania prezentînd ulterior rezultatele studiului ALUR .

Analiza gradului de probabilitate și amploarea beneficiului terapeutic suplimentar prezentat de alectinib versus comparatorul potrivit în practica clinică (ACT) din Germania, docetaxel sau pemetrexed, a indicat că pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat , cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplazic (ALK), tratați anterior cu crizotinib, care sunt eligibili pentru tratament cu docetaxel sau pemetrexed după chimioterapie anterioară cu compuși de platină, există un indiciu al unui beneficiu suplimentar considerabil al alectinibului față de ACT.

Analiza gradului de probabilitate și amploarea beneficiului terapeutic suplimentar prezentat de alectinib este prezentat în tabelul de mai jos.

Tabel: Alectinib - Probabilitatea si amploarea beneficiului suplimentar

<b>Întrebare de cercetare</b>	<b>Subindicatie</b>	<b>Terapie comparatoare adecvată<sup>a</sup></b>	<b>Probabilitate și amploarea beneficiului suplimentar</b>
2.	Tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib, care sunt eligibili pentru tratament cu docetaxel sau pemetrexed după chimioterapie anterioară cu compuși de platină	<b>Docetaxel sau pemetrexed</b>	Indiciu privind un beneficiu suplimentar considerabil
a: Se prezintă terapia comparatoare adecvată stabilită de către comitetul federal. În cazul în care societatea farmaceutică în baza stabilirii terapiei comparatoare adecvată prin Comitetul Federal a putut alege din mai multe alternative o terapie comparatoare, alegerea corespunzătoare a societății farmaceutice este marcată cu litere îngrosate.  ACT: terapie comparatoare adecvată; ALK: kinaza din limfomul anaplazic; G-BA: Comitetul federal comun; NSCLC: neoplasm bronho-pulmonar fără celule mici.			





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**

Alecensa a fost evaluat tehnic de către de autoritățile competente din Germania (Comitetului Federal Comun - G-BA), iar raportul a fost publicat în data de 19 octombrie 2017.

În vederea evaluării beneficiului terapeutic adițional al medicamentului alectinib , compania care deține autorizația de punere pe piață a depus rezultatele studiului clinic ALUR, multicentric, randomizat de faza III, pentru pacienți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv pentru ALK, care au fost tratați anterior cu crizotinib și chimioterapie. A fost analizat tratamentul cu alectinib comparativ cu ACT astfel:

- pacienții eligibili pentru tratament cu docetaxel sau cu pemetrexed sau ceritinib: a fost demonstrat un beneficiu suplimentar redus. În acest caz , comparatorii relevanți pentru practica clinică (ACT) din Germania sunt reprezentați de: Docetaxel sau Pemetrexed sau Ceritinib.
- pacienții la care tratamentul cu docetaxel sau cu pemetrexed sau ceritinib nu constituie o opțiune terapeutică: nu a fost demonstrat un beneficiu suplimentar. Comparatorul relevant pentru practica clinică din Germania este reprezentat de: cea mai bună îngrijire paliativă.

Medicamentul alectinib ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib, a primit aviz pozitiv și este rambursat prin decizia G-BA din 19 octombrie 2017 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.

Acest medicament a fost aprobat în temeiul "Condițiilor speciale". Aceasta înseamnă că sunt așteptate documente justificative suplimentare cu privire la beneficiile medicamentului. Agenția Europeană pentru Medicamente va evalua noile informații cu privire la acest medicament cel puțin anual, și în caz de necesitate, va actualiza rezumatul caracteristicilor medicamentului.

Un test validat ALK este necesar pentru identificarea pacienților cu ALK pozitiv NSCLC. Statutul ALK-pozitiv 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 19 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxembourg, Marea Britanie, Olanda, 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, 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. **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 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 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 studiului 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 ceritinib în orice moment, 20% au primit doar chimioterapie sistemică (dar niciodată ceritinib), 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 alectinib, 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.**



Eficacitatea și tolerabilitatea Alectinib 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, au fost evaluate în cadrul a două studii clinice de fază I/II (NP28673 și NP28761).

Studiul NP28673 a fost un studiu de fază I/II, multicentric, non-comparativ, cu un singur braț de tratament, efectuat la pacienți cu NSCLC ALK-pozitiv în stadiu avansat, care au prezentat progresia bolii după tratamentul cu crizotinib. În afară de crizotinib, a fost posibil ca pacienții să fi utilizat anterior chimioterapie. În total, 138 de pacienți au fost incluși în etapa de fază II a studiului și li s-a administrat tratament oral cu Alecensa, în doza recomandată de 600 mg, de două ori pe zi.

Studiul NP28761 a fost un studiu de fază I/II multicentric, non-comparativ, cu un singur braț de tratament efectuat la pacienți cu NSCLC ALK-pozitiv în stadiu avansat, care au prezentat progresia bolii după tratamentul cu crizotinib. În afară de crizotinib, a fost posibil ca pacienții să fi utilizat anterior chimioterapie. În total, 87 de pacienți au fost incluși în etapa de fază II a studiului și li s-a administrat tratament oral cu Alecensa, în doza recomandată de 600 mg de două ori pe zi.

Criteriul principal final în ambele studii a fost de a evalua eficacitatea tratamentului cu Alecensa în funcție de rata de răspuns obiectiv (RRO) conform evaluării Comitetului Independent de Evaluare (CIE) la nivel central, folosind Criteriile de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST).

În cadrul raportului HAS se precizează că durata medie de monitorizare a fost de 4,8 luni în studiul NP28761 și 7 luni în studiul NP28673, cu procentul ratei de răspuns obiectiv (criteriul principal final), constând exclusiv în răspuns parțial, a fost de 47,8% și 49,2%, potrivit studiului (evaluarea efectuată de un comitet independent). Durata medie a răspunsului, supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea globală nu au fost atinse în timpul analizei principale. O analiză de urmărire efectuată cu o întârziere suplimentară de aproximativ 15 luni (care nu este prevăzută în protocol) a sugerat următoarele:

- o rată de răspuns echivalentă celei observate în timpul analizei principale,
- durata medie a răspunsului evaluată în funcție de CIE (Comitetul Independent de Evaluare) a fost de 14,9 luni și respectiv 15,2 luni,
- mediana supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 8,2 și respectiv 8,9 luni,
- mediana supraviețuirii globală a fost de 22,7 și respectiv 26 de luni.

În cadrul Congresului ESMO de la Madrid din anul 2017, au fost prezentate atât rezultatele studiului ALUR, cât și analiza secundară a studiului ALEX, care au arătat avantajele particulare ale utilizării alectinib în scăderea progresiei metastazelor sistemului nervos central (SNC), pentru pacienții care au cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru ALK. [8]

În cadrul studiului clinic ALUR, multicentric, randomizat de faza III, au fost evaluate eficacitatea și tolerabilitatea Alectinib la pacienți cu NSCLC cu status pozitiv pentru ALK, care au fost tratați anterior cu crizotinib și chimioterapie



cu compuși de platină. Acesta a inclus 107 pacienți cu NSCLC cu status pozitiv pentru ALK, la care cancerul a progresat după ce li se administrase o primă linie de tratament bazată pe chimioterapie cu compuși de platină și crizotinib, 72 pacienți au fost randomizați în brațul de tratament cu alectinib și 35 pacienți în brațul de tratament cu chimioterapie.

Valoarea mediană supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) conform evaluării investigatorului a fost de 9,6 luni (95% CI: 6,9-12,2) cu alectinib versus 1,4 luni (95% CI: 1,3-1,6) cu chimioterapie (HR=0,15 (95% CI: 0.08-0.29); P <0,001). Supraviețuire mediană fără progresia bolii evaluată în funcție de CIE (Comitetul Independent de Evaluare), a fost de asemenea semnificativ mai mare cu alectinib [HR=0,32 (CI 95%: 0,17-0,59); mediana SFP a fost de 7,1 luni (95% CI: 6,3-10,8) cu alectinib și 1,6 luni (95% CI: 1,3-4,1) cu chimioterapie. La pacienții cu metastaze ale sistemului nervos central la includerea în studiu (alectinib, n = 24, chimioterapie, n = 16), rata de răspuns a obiectiv (RRO) a fost semnificativ mai mare cu alectinib (54,2%) comparativ cu chimioterapia (0%, P <0,001). Reacțiile adverse gradul ≥3 au fost mai frecvente la chimioterapie (41,2%) decât la alectinib (27,1%). Incidența reacțiilor adverse care au dus la întreruperea studiului a fost mai mică la alectinib (5,7%) decât la chimioterapie (8,8%), deși durata tratamentului cu alectinib a fost mai lungă, 20,1 săptămâni, comparativ cu chimioterapia, 6 săptămâni. [8]

Conform raportul publicat de HAS, în cadrul studiului ALUR, valoarea mediană a supraviețuirii fără progresie (obiectivul primar), conform evaluării investigatorului, a fost de 9,6 luni în grupul alectinib și 1,4 luni în grupul cu chimioterapie, cu o diferență de 8,2 luni în favoarea alectinib (HR = 0,15, CI 95%: [0,08-0,29]). Rata de răspuns obiectiv la pacienții cu metastaze cerebrale la momentul inițial (obiectiv secundar de evaluare a eficacității), evaluată de CIE (Comitetul Independent de Evaluare) a fost 54,2% în grupul alectinib și 0% în grupul de chimioterapie. Majoritatea răspunsurilor au fost răspunsuri parțiale (numai un pacient din grupul cu alectinib a obținut un răspuns complet). Mediana supraviețuirii fără progresie evaluată de CIE a fost de 7,1 luni în grupul alectinib comparativ cu 1,6 luni de la chimioterapie, cu o diferență absolută de 5,5 luni în favoarea alectinib. Nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între cele două grupuri în cadrul analizei primare: mediana supraviețuirii globale de 12,6 luni (95% CI [9,7; NE]) în grupul alectinib și nu a fost atinsă în grupul de chimioterapie (HR = 0,89, CI 95% [0,35-2,24]).

Reacțiile adverse principale observate sub alectinib au fost: anomaliile funcției hepatice (creșterea valorilor ALT, AST) și tulburări gastro-intestinale (constipație).

Comitetul de experți din cadrul HAS a concluzionat că alectinib a demonstrat o eficacitate superioară în comparație cu chimioterapia cu pemetrexed sau docetaxel în ceea ce privește:

- supraviețuirea fără progresia bolii (câștig absolut de 8,2 luni)
- răspunsuri parțiale la metastaze cerebrale.

Prin urmare DCI alectinib, raportat la alternativele terapeutice rambursate actual în România, 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 201, 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](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 anaplazic (ALK) **nu este inclus pe lista bolilor rare**. Link-ul către ultimul raport (Lista bolilor rare, ianurie 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, ianurie 2019), ca și în clasificarea disponibilă la [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search\\_Simple.php?Ing=EN](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 anaplazic (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 - nu există raport publicat 2.2. SMC - nu există raport publicat	0
2.3. IQWiG – indiciu de beneficiu adițional considerabil față de comparator 2.4. G-BA – indiciu de beneficiu adițional redus față de comparator	7
<b>3. Statutul de compensare al DCI Alectinib în statele membre ale UE – 19 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	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
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>67 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 pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib* „, **întreține 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 pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib,,

### REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. V. Van Damme, E. Govaerts, K. Nackaerts, C. Doods, 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. 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. Novello S et al., Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study, Annals of Oncology, 1 Jun 2018; Vol 29(6)
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-naive nonsmall cell lung cancer.,Cancer 2012
11. 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**