

MONOGRAFIA
SINTESI

Medicinale ALECENSA (Alectinib)

NSCLC avanzato ALK positivo – Prima linea

1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

«Alecensa» in monoterapia è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK). (Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 176 del del 31-07-2018).

1.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Studio ALEX (Peters 2017): Studio in 98 centri nel mondo di fase III randomizzato (1:1), in aperto, in 303 pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) non precedentemente trattati, per valutare l'efficacia e la sicurezza di alectinib (600 mg due volte al giorno) rispetto al trattamento con crizotinib (250 mg due volte al giorno). Lo studio aveva stringenti criteri di inclusione. Sono stati sottoposti a screening per test ALK 1298 pazienti, di cui 354 sono risultati positivi; di questi 51 (14%) sono stati esclusi perchè ineligibili. Nei 303 pazienti inclusi l'età mediana era di 58 anni nel braccio alectinib e di 54 anni nel braccio crizotinib. Solo il 7% dei pazienti aveva ECOG PS =2. Il 42% dei pazienti nel braccio alectinib e il 38% del braccio crizotinib avevano metastasi cerebrali al baseline. Nel 90-94% dei pazienti il tipo istologico era adenocarcinoma. La durata mediana del follow up è stata di circa 18 mesi. Da protocollo, il cross over tra i gruppi non era permesso; i pazienti nel braccio crizotinib potevano ricevere alectinib dopo progressione di malattia (nei paesi in cui questo era approvato o disponibile).

La mediana della PFS valutata dal ricercatore (end-point primario) non era valutabile nel gruppo alectinib ed era di 11.1 mesi nel gruppo crizotinib (HR 0,47 [0,34, 0,65], $p < 0.0001$). Il beneficio in termini di PFS era coerente nei vari sottogruppi analizzati, compresi i pazienti con e senza metastasi al SNC al basale, e i pazienti di etnia asiatica e non asiatica. L'OS, definita immatura, non differiva tra i due gruppi (mediana non raggiunta in entrambi i gruppi). Il tempo alla progressione nel SNC era significativamente più lungo per alectinib rispetto a crizotinib (HR 0.16; 95% CI, 0.10-0.28; $P < 0.001$). La frequenza di eventi avversi (any, serious e di grado 3-5) non differiva tra i due gruppi.

Studio J-ALEX (Hida 2017): Studio in 41 centri in Giappone di fase III randomizzato (1:1), in aperto, in 207 pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) non precedentemente trattati con ALK inibitori (ma potevano avere ricevuto una linea di chemioterapia), per valutare l'efficacia e la sicurezza di alectinib (300 mg due volte al giorno) rispetto al trattamento con crizotinib (250 mg due volte al giorno). Lo studio aveva stringenti criteri di inclusione. L'età mediana era di 61.0 anni (range 27-85) nel braccio alectinib e 59.5 anni (range 25-84) nel braccio crizotinib. Solo il 2% dei pazienti aveva ECOG PS =2. Nella quasi totalità dei casi il tipo istologico era adenocarcinoma. Al baseline, la proporzione di pazienti con metastasi cerebrali era più alta nel braccio crizotinib (29/104, 28%) rispetto ad alectinib (14/103, 14%). L'HR della PFS valutata da IRF (endpoint primario) di alectinib rispetto a crizotinib era di 0.34 con IC99.7% di 0.17-0.71, con una mediana della PFS NE (20.3 mesi-NE) nel braccio alectinib e di 10.2 mesi (8.2-12) nel braccio crizotinib. Il beneficio per la PFS era simile nei pazienti che avevano utilizzato il farmaco in prima linea (64%) o in seconda linea, e nelle analisi esplorative per i diversi sottogruppi. L'HR per la progressione delle lesioni SNC (con metastasi al baseline) era di 0.16 (0.02-1,28), mentre l'HR di insorgenza di nuove metastasi SNC (se assenti al baseline) era 0.41 (0.17-1.01). L'OS, definita immatura, non è stata analizzata. La frequenza di eventi avversi di grado 3-4 era superiore nel braccio crizotinib rispetto ad alectinib; non sono segnalati eventi avversi fatali.

Una network meta-analisi (Fan 2018) di confronto fra ALK inibitori e chemioterapia conclude che rispetto alla chemioterapia, gli ALK inibitori significativamente prolungano la PFS e migliorano la ORR. Nelle rank probabilities, per la PFS alectinib è verosimilmente il migliore, seguito da crizotinib, e per ORR alectinib è verosimilmente il migliore, seguito da ceritinib. I tassi di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi sono più bassi (non significativamente) con gli ALK inibitori rispetto alla chemioterapia: OR e 95% CI:

alectinib, 0.42 (0.12- 1.36); ceritinib, 0.52 (0.20-1.35); crizotinib, 0.70 (0.30- 1.62)], e l'ordine vede al primo posto la chemioterapia, seguita da crizotinib quindi da ceritinib e alectinib.

La valutazione EuNetHTA (2018) ha esaminato la sicurezza e l'efficacia relativa di alectinib per la prima linea di terapia di pazienti adulti con NSCLC avanzati ALK-positivi, rispetto a crizotinib e ceritinib, effettuando anche confronti indiretti con network metanalisi (NMA). Da un confronto indiretto, viene indicato un vantaggio di alectinib rispetto a ceritinib per la PFS, ma a causa delle incertezze circa l'adeguatezza del comparatore il risultato osservato dovrebbe essere considerato come incerto. Mentre le conclusioni sulla sicurezza relativa rispetto a ceritinib richiedono cautela, sia la NMA sia il confronto dei profili di sicurezza definiti nel Summaries of product characteristics (smPC) suggeriscono una globale superiorità del profilo di sicurezza di alectinib.

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA e valutazioni economiche

CADTH-Canada (2018): La commissione pERC raccomanda il rimborso di alectinib per la prima linea di trattamento dei pazienti con NSCLC ALK positivo, localmente avanzato o metastatico, solo se la seguente condizione è soddisfatta:

- la costo-efficacia del farmaco deve essere portata ad un livello accettabile.

Se la suddetta condizione non viene soddisfatta, pERC non raccomanda il rimborso di alectinib. I pazienti eligibili sono quelli con buon performance status e il trattamento dovrebbe essere continuato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

ICQWIG-Germania (2018): A questo indirizzo: <https://www.iqwig.de/en/press/amnog-at-a-glance.7723.html> è riportata la sintesi dei risultati del Dossier Assessment, che per alectinib (prima linea NSCLC ALK+) riporta: in data 03/04/2018: uso in prima linea: suggerimento di un beneficio aggiuntivo non quantificabile.

NICE-UK (2018): Alectinib è raccomandato, entro le autorizzazioni di marketing, come una opzione per il NSCLC avanzato ALK positivo non precedentemente trattato. E' raccomandato solo se la Ditta fornisce alectinib in accordo al commercial arrangement.

SCM-Scozia (2018): A seguito di una submission nell'ambito dei farmaci orfani, alectinib (Alecensa) è accettato in monoterapia per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con NSCLC positivo per ALK. Questo advice tiene in considerazione i benefici del Patient Acces Scheme (PAS) che migliorano la costo-efficacia di alectinib, ed è condizionata al mantenimento del PAS per il NHS Scotland o alla determinazione di un prezzo equivalente o più basso.

AWMSG-Galles: rimanda al documento prodotto dal NICE.

HAS-Francia: non disponibile.

NCPE-Irlanda: E' in corso una valutazione farmacoeconomica completa per l'uso in prima linea.

AIFA (2018) ha riconosciuto l'innovatività di alectinib in prima linea per NSCLC ALK positivo, con validità di tale riconoscimento di 18 mesi, momento nel quale l'innovatività dovrà essere rivalutata sulla base dei dati di overall survival.

Stima dell'impatto economico a livello regionale

Il costo di trattamento con Alectinib per un singolo paziente affetto da NSCLC ALK positivo è di circa €, 31.000 assumendo una durata media di trattamento di 6 mesi. Ipotizzando circa 30 pazienti all'anno l'impatto annuale sul budget regionale rispetto a Crizotinib è stimato di circa di -€63.000 e rispetto a Ceritinib di circa € 492.000

1.2 PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

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

- che Alectinib in monoterapia rappresenti il trattamento preferenziale tra gli ALK-inibitori di prima linea in pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato/metastatico e con riarrangiamento del gene ALK
- che il trattamento con alectinib dovrebbe essere valutato con molta attenzione nei pazienti con performance status = 2 e utilizzato possibilmente in pazienti con caratteristiche simili a quelle della popolazione inclusa nei trial regolatori.