

MONOGRAFIA

SINTESI

Medicinale ALECENSA (Alectinib)

NSCLC avanzato ALK positivo – Seconda linea dopo crizotinib

1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

«Alecensa» in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato precedentemente trattati con crizotinib. (Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 176 del del 31-07-2018).

1.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Sono disponibili i risultati dello studio ALUR, **di fase III** randomizzato, multicentrico e in aperto su 107 pazienti in 40 centri in EU e Asia disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di alectinib rispetto alla chemioterapia (pemetrexed o docetaxel a scelta del medico) in pazienti affetti da NSCLC ALK-positivo trattati precedentemente con chemioterapia a base di platino e crizotinib.

Lo studio aveva stringenti criteri di inclusione. L'endpoint primario era la PFS (progressione o decesso) valutata dallo sperimentatore. I pazienti sono stati randomizzati (2:1), stratificando per performance status (PS) secondo ECOG (0/1 versus 2) e presenza o meno di metastasi al SNC al basale (sì versus no). I due gruppi non erano bilanciati al baseline per molte caratteristiche: l'età mediana era maggiore nel braccio chemioterapia (59.0 anni, 29% di età ≥ 65 anni) rispetto ad alectinib (55.5 anni, 17% di età ≥ 65 anni); i maschi erano più frequenti nel braccio alectinib (57% vs 49%); la percentuale di soggetti con ECOG PS = 2 era bassa e più alta nel braccio chemioterapia (14.3% vs 8.3%); la percentuale di pazienti con metastasi SNC al baseline era più alta nel braccio chemioterapia (74.3%) rispetto ad alectinib (65.3%).

E' riportata una durata mediana del follow up per la safety di 6.5 mesi (4.7-8.2) per alectinib e 5.8 mesi (4.2-9.0) per la chemioterapia. Dopo progressione, 22 pazienti in chemioterapia (70.6%) hanno effettuato il crossover ad alectinib.

La PFS mediana riportata dagli sperimentatori, endpoint primario dello studio, è stata di 9,6 mesi nei pazienti trattati con alectinib (IC95%: 6,9-12,2) e 1,4 mesi (IC al 95%: 1,3-1,6) in quelli sottoposti a chemioterapia (guadagno 8.2 mesi) (HR 0.15 (0.08–0.29) $p < 0,001$). La PFS mediana valutata da un comitato di revisione indipendente (IRC), uno degli endpoint secondari, è stata di 7,1 mesi nei pazienti trattati con alectinib e a 1,6 mesi in quelli sottoposti a chemioterapia (guadagno 5.5 mesi) (HR = 0,32, IC al 95%: 0,17-0,59; $p < 0,001$).

La mediana della OS (endpoint secondario) è stata di 12.6 mesi (IC95% 9.7-NE) nel braccio alectinib e non è stata raggiunta nel braccio chemioterapia (HR stratificato 0.89, IC95% 0.35-2.24). Alla data di cut-off, erano deceduti il 22% di pazienti nel braccio alectinib e il 20% in chemioterapia.

Il tasso di risposta globale (ORR investigator nella ITT) era pari al 37.5% con alectinib, contro l'2,9% della chemioterapia. L'ORR a livello del sistema nervoso centrale (SNC) nei pazienti con malattia misurabile mC-ITT, era pari al 54,2% con alectinib contro lo 0% ottenuto con la chemioterapia. La maggior parte di risposte sono state parziali.

La frequenza di eventi avversi era generalmente più bassa nel braccio alectinib, con l'eccezione degli eventi avversi serious (18.6% in alectinib, 14.7% in chemioterapia) e delle interruzioni di dose da AE (18.6% in alectinib, 8.8% in chemioterapia).

Sono disponibili i risultati di **due studi di fase II**. Uno studio ha incluso 87 pazienti nel 2013-2014 in 27 centri di USA e Canada, per valutare la percentuale di pazienti con risposta dopo somministrazione di alectinib 600 mg due volte al giorno. Si trattava di pazienti in progressione dopo crizotinib (con almeno una settimana di washout) ed erano permessi precedenti trattamenti chemioterapici. Età mediana 54 anni (29-79), 94% adenocarcinomi. L'analisi principale è stata condotta dopo un follow up mediano di 4,8 mesi. Il tasso di risposta valutato da IRC (su soli 69 pazienti) è stato del 47,8% (IC95% 35.6-60.2), tutte risposte parziali. Il tasso di risposta valutato dagli sperimentatori (su 87 pazienti) è stato del 46%. Ad un follow-up più lungo (17 mesi) la mediana della OS è stata di 22.7 mesi (36 pazienti deceduti, 41.4%). Eventi avversi

serious sono riportati nel 15% dei pazienti; il 36% dei pazienti ha avuto interruzioni di dose, il 16% una riduzione di dose ed il 2% una interruzione del trattamento. Sono riportati due decessi.

Uno studio ha incluso 138 pazienti (ma solo 122 valutabili da IRC) nel 2013-2014 in 56 centri di 26 paesi, per valutare la percentuale di pazienti con risposta dopo somministrazione di alectinib 600 mg due volte al giorno. Si trattava di pazienti in progressione dopo crizotinib (con almeno una settimana di washout) ed erano permessi precedenti trattamenti chemioterapici. Età mediana 52 anni (29-79), 96% adenocarcinomi. L'analisi principale è stata condotta dopo un follow up mediano di 7 mesi. Il tasso di risposta valutato da IRC è stato del 49.2% (40-58.4%), tutte parziali. La mediana della OS è stata di 26 mesi. Il 21% dei 138 pazienti ha dovuto ridurre o interrompere la dose a causa di AE, e l'8% ha dovuto interrompere permanentemente il farmaco; sono riportati 4 decessi.

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA e valutazioni economiche

NICE-UK (2017). È presente un advice: NICE non è in grado di fare raccomandazioni sull'uso nel NHS di alectinib per NSCLC avanzato ALK positivo precedentemente trattato con crizotinib perché non è stata ricevuta una evidence submission da Roche.

SCM-Scozia (2017). È presente un advice (per l'utilizzo dopo crizotinib): in assenza di una submission da parte del detentore dell'autorizzazione di marketing alectinib (Alecensa) non è raccomandato all'interno del NHS scozzese.

AWMSG-Galles (2017). In assenza di una submission da parte del detentore della autorizzazione di marketing, alectinib (Alecensa®) non può essere approvato per l'uso nel NHS Wales come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con NSCLC avanzato ALK positivo precedentemente trattati con crizotinib.

CADTH-Canada (2018): La Commissione pERC raccomanda il rimborso di alectinib per il trattamento di pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato (non idoneo a trattamenti radicali) o metastatico ALK positivo, che hanno progressione di malattia durante il trattamento con crizotinib (o che sono intolleranti a crizotinib) a condizione che la costo-efficacia sia portata ad un livello accettabile. Il rimborso dovrebbe essere per pazienti con buon performance status. Il trattamento dovrebbe essere continuato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

NCPE-Irlanda. A febbraio 2017, dopo una rapid review, era stata raccomandata una valutazione farmacoeconomica completa per il prezzo a cui era stato sottomesso. A questo link (<http://www.ncpe.ie/drugs/alectinib-alecensa/>) è riportato che HSE ha approvato il rimborso del farmaco (per l'indicazione in seconda linea dopo crizotinib) a seguito di una negoziazione confidenziale del prezzo a Ottobre 2017.

HAS-Francia (2017). La Commissione considera che Alecensa apporti un beneficio aggiuntivo MINORE (ASMR IV) nel trattamento del NSCLC avanzato con riarrangiamento ALK nei pazienti adulti precedentemente trattati con crizotinib.

ICQWIG-Germania (2017): Dal sito (<https://www.iqwig.de/en/press/amnog-at-a-glance.7723.html>) emerge che è stata condotta una prima valutazione in data 1/08/2017, a cui è seguita una seconda valutazione (in data 19/10/2017) che conclude: suggerimenti di un considerevole beneficio aggiuntivo per adulti con NSCLC avanzato ALK positivo pretrattati con crizotinib e chemioterapia che sono inelleggibili a trattamenti con docetaxel o pemetrexed (Commission N. A17-19 e N. A17-44 -Addendum).

Regione Emilia Romagna. Raccomandazioni gruppo GREFO (2018). "Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK), in stadio avanzato, alectinib dopo precedente trattamento con crizotinib potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)". Raccomandazione: positiva debole formulata sulla base di evidenze di qualità bassa e rapporto benefici/rischi: favorevole.

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 10 pazienti all'anno

l'impatto annuale sul budget regionale rispetto a Ceritinib è stimato di circa € 164.000; rispetto alla combinazione Pemetrexed+Cisplatino di circa €133.000.

Il numero di pazienti/anno con NSCLC avanzato o metastatico con riarrangiamento ALK trattabili in regione con alectinib in seconda linea dopo crizotinib è peraltro destinato a ridursi nel tempo, in considerazione del fatto che l'uso di alectinib è stato recentemente autorizzato nella prima linea di trattamento del NSCLC in stadio avanzato o metastatico con riarrangiamento ALK.

1.2 PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

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

- che alectinib possa rappresentare una opzione di trattamento in pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato/metastatico e con riarrangiamento del gene ALK in progressione dopo trattamento con crizotinib
- che il trattamento con alectinib in pazienti in progressione dopo crizotinib dovrebbe essere riservato a pazienti con buon performance status e con caratteristiche simili a quelle dei pazienti inclusi nei trial registrativi.

