



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2018-06-14

Nr. (118) AR
3059

į 2018-06-14

Nr. 42

Kopija:
Info.vilnius@roche.com

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIAM PREPARATUI ALECENSA
(ALEKTINIBAS)**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB “Roche Lietuva” (toliau – Pareiškėjas) pateiktą papildomą medžiagą dėl vaistinio preparato *Alecensa* (alektinibo) terapinės vertės, kuriuo prašoma patikslinti *Alecensa* terapinę vertę skiriant pacientams, kuriems diagnozuotas teigiamas anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu išplitęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV), pirmos eilės monoterapijai (TLK-10-AM kodas C34).

Pirminiame *Alecensa* terapinės vertės protokole vaistinis preparatas buvo įvertintas kaip nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami (naujoviškumas 4 balai) bei suteikiantis pridėtinę terapinę naudą pacientų su teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), pogrupiui (terapinė nauda 7-1 balai). Vienas balas buvo atimtas, nes vaisto efektyvumui įrodyti vertinta netiesioginė vertinamoji baigtis, nebuvo pakankamų bendrojo išgyvenamumo duomenų, bei nebuvo kompensuojama krizotinibo, su kuriuo buvo atliktas alektinibo palyginimas. Pažymėtina, kad šios pakartotinės paraiškos vertinimo metu, krizotinibas jau buvo įrašytas į kompensuojamų vaistų sąrašą.

Pareiškėjas papildomai pateikė raštą, kuriame nesutinka su terapinės vertės balu bei jau įvertinto pirminėje paraiškoje tyrimo ALEX ilgesnio stebėjimo rezultatus:

1. *R.D. Cambridge et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib versus crizotinib in untreated advanced ALK+NSCLC. Journal of Clinical Oncology 36, no. 15_suppl (May 20 2018) 9043-9043.*

Pirminio vertinimo metu, remiantis ALEX klinikinio tyrimo rezultatais stebėjimo trukmės mediana alektinibo ir krizotinibo grupėse atitinkamai buvo 17,6 mėn. ir 18,6 mėn. Nepriklausomo priežiūros komiteto nustatyta išgyvenamumo ligai neprogresuojant mediana alektinibo ir krizotinibo grupėse buvo atitinkamai 25,7 mėn. (95 % PI 19,9 – nepasiekta) ir 10,4 mėn. (95% PI 7,7 – 14,6); HR 0,5 (95 % PI 0,36 – 0,7), $p < 0,001$. Laikas iki CNS progresavimo taip pat buvo ilgesnis alektinibo grupėje palyginus su krizotinibo, atitinkamai 12 mėnesių CNS progresavimo dažnis buvo

9,4 % (95 % PI 5,4 – 14,7) alektinibo grupėje ir 41,4 % (95 % PI 33,2 – 49,4) krizotinibo grupėje. Bendrojo išgyvenamumo mediana nenustatyta nei vienai grupei. 12 mėn. išgyvenamumo dažnis alektinibo ir krizotinibo grupėse buvo atitinkamai 84,3 % (95 % PI 78,4 – 90,2) ir 82,5 % (95 % PI 76,1 – 88,9).

Remiantis tolimesnio ALEX tyrimo stebėjimo duomenimis, surinkti 2017 gruodžio 1 d., laiko iki ligos progresijos mediana išliko statistiškai patikimai ilgesnė alektinibo grupėje palyginus su krizotinibu, atitinkamai 34,8 mėn (95 % PI 17,7 – nepasiekta) ir 10,9 mėn. (95 % PI 9,1 – 12,9). Buvo stebėtas didesnis objektyvaus atsako dažnis alektinibo grupėje palyginus su krizotinibu, atitinkamai 82,9 % (95 % PI 75,95 – 88,51) ir 75,5 % (95 % PI 67,84 – 82,12). Atsako trukmės mediana taip pat buvo ilgesnė alektinibo grupėje palyginus su krizotinibo grupe, atitinkamai 33,3 mėn. (95 % PI 31,1 – nepasiekta) ir 11,1 mėn. (95 % PI 7,5 – 13). Pacientams, su išmatuojama CNS pažaida tyrimo pradžioje, išgyvenamumo ligai neprogresuojant mediana alektinibo grupėje buvo ilgesnė palyginus su krizotinibo grupe, atitinkamai 27,7 mėn. ir 7,4 mėn. (HR 0,35; 95 % PI 0,22–0,56). Pacientams be išmatuojamos CNS pažaidos tyrimo pradžioje išgyvenamumas neprogresuojant ligai alektinibo ir krizotinibo grupėse atitinkamai buvo 34,8 mėn. ir 14,7m (HR 0,47, 95% PI 0,32–0,71).

Remiantis Europos chemoterapeutų draugijos (ang. *European Society for Medical Oncology*, ESMO), pacientams su teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), pirmos eilės gydymui skiriami tirozinkinazės inhibitoriai: krizotinibas (1 A lygio rekomendacija), alektinibas (1 A lygio rekomendacija), ceritinibas (1B lygio rekomendacija) ar brigatinibas (1B lygio rekomendacija). ESMO gairėse nurodoma, kad alektinibas lemia ilgesnį išgyvenamumą ligai neprogresuojant, pasižymi mažesniu toksiškumu, bei lemia mažesnį metastazavimo dažnį į centrinę nervų sistemą.

Alektinibas suteikia pridėtinę terapinę naudą pacientų, kuriems diagnozuotas teigiamas anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu išplitęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV), pogrupiui. Terapinė nauda 7 balai, terapinė vertė 11 balų.

SMC (Škotija)	<p>Alectinib (Alecensa®) is accepted for use within NHS Scotland.</p> <p>Indication under review: as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>Alectinib, compared with another tyrosine kinase inhibitor, significantly improved progression-free survival in treatment-naïve adults with advanced or recurrent ALK-positive NSCLC.</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3645/alectinib-hydrochloride-alecensa-final-july-2018-for-website.pdf</p>
HAS (Prancūzija)	Vertinimo nėra.
NICE (Jungtinė Karalystė)	<p>The committee therefore concluded that first-line treatment with crizotinib was the appropriate comparator for this appraisal.</p> <p>[...]In ALEX, alectinib statistically significantly improved progression-free survival compared with crizotinib. [...]</p> <p>[...]the committee concluded that alectinib appears to have a benefit in CNS progression-free survival compared with crizotinib.[...]</p> <p>ALEX was not powered to detect a significant difference in overall survival between alectinib and crizotinib. The committee was also aware that the overall</p>

	<p>survival data from the trial were immature and that median overall survival was not reached in either treatment arm.</p> <p>The committee accepted that an increase in progression-free and CNS progression-free survival could plausibly translate to a benefit in overall survival, but considered that uncertainty remained about the extent of any such benefit. The committee concluded that there was insufficient evidence to confirm how much alectinib prolongs survival compared with crizotinib.</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta536/resources/alectinib-for-untreated-alkpositive-advanced-non-small-cell-lung-cancer-pdf-82606904299717</p>
<p>IQWiG (Vokietija)</p>	<p><u>First-line treatment of adult patients with ALK-positive NSCLC</u></p> <p>Hint for an unquantifiable benefit.</p> <p>In summary, for the first-line treatment of adult patients with ALK-positive, advanced NSCLC, there is a hint of an unquantifiable added benefit of alectinib versus the ACT crizotinib.</p> <p>https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a18-30-alectinib-non-small-cell-lung-cancer-addendum-to-commission-a17-67.9453.html</p>
<p>TLV (Švedija)</p>	<p>Study data show that treatment with Alecensa results in a considerably longer period of time before the disease is worse than when treated with Xalkori. Alecensa has also shown a clear antagonistic effect on central nervous system metastases</p> <p>Although Alecensa showed a better effect than Xalkori treatment, the uncertainties are high in the health-economic results. It is especially uncertain how Alecensa affects patient survival and how patients are treated after the disease has deteriorated. Despite the uncertainties, TLV estimates that the cost of Alecensa does not exceed the cost that TLV considers to be reasonable for the treatment of highly severe disease</p> <p>Alecensa (alectinib) used in the treatment of adults with advanced so-called ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) is included in the high-cost protection with general subsidy. Alecensa has already been included in the high-cost protection with limitation to patients previously treated with Xalkori. Now, Alecensa is also included as treatment for previously untreated patients.</p> <p>[...]Overall, taking into account the human dignity principle and needs and principle of solidarity, TLV assesses that the criteria set out in Section 15 of the Act on Pharmaceutical Benefits, etc. are fulfilled for Alecensa to be included in the pharmaceutical benefits. In this assessment, TLV finds, under section 10 of the Preference Act, reasons for deciding that Alecensa is to be subsidized without limitation.</p> <p>https://tlv.se/download/18.577a4290162f616250871891/1524726796321/bes180420_alecensa.pdf</p>

<p>CADTH (Kanada)</p>	<p>pERC recommends the reimbursement of alectinib for the first line treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive, locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) only if the following condition is met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cost-effectiveness is improved to an acceptable level. <p>If the aforementioned condition cannot be met, pERC does not recommend reimbursement of alectinib. Eligible patients should have a good performance status and treatment should be continued until disease progression or unacceptable toxicity.</p> <p>pERC made this recommendation because it was satisfied that there is a net clinical benefit of alectinib, based on the statistically significant and clinically meaningful improvement in progression-free survival (PFS), a manageable toxicity profile, and no appreciable detriment in quality of life (QoL) compared with crizotinib.</p> <p>The Committee agreed that alectinib aligns with patient values of symptom control and disease control in patients with central nervous system (CNS) metastases. Alectinib also addresses the need for an effective oral treatment option to delay progression with manageable side effects and offering a delay in the start of subsequent treatment with chemotherapy and whole-brain radiation.</p> <p>pERC concluded that, at the submitted price, alectinib is not cost-effective compared with crizotinib.</p> <p>https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_alectinib_alecensaro_nsclc_1stln_fn_rec.pdf</p>
<p>EUnetHTA</p>	<p>From direct comparison, based on high quality of evidence, alectinib demonstrated a substantial and statistically significant increase in PFS. It is also associated with a statistically significant longer time to CNS progression compared to crizotinib. This is of high clinical relevance as CNS metastasis and progression affects both the symptoms and the quality of life, as well as the prognosis of the patients. The OS data are immature and therefore preclude firm conclusions.</p> <p>From an indirect comparison, an advantage of alectinib versus ceritinib is indicated for PFS, but because of uncertainties regarding the adequacy of the comparison, this observed result has to be regarded as unsure.</p> <p>From direct comparison, the serious adverse events and adverse events leading to treatment discontinuation occurred at similar frequencies for both alectinib and crizotinib. Alectinib appears to have a more favourable safety profile compared with crizotinib with regard to non-serious adverse events that tend to affect quality of life, as well as severe (grade ≥ 3) events. This notion is supported by the lower frequencies of treatment interruptions and dose reductions observed for alectinib in the direct comparison to crizotinib. Thus markedly lower frequencies for alectinib were reported for diarrhoea, vomiting and nausea. For any grade adverse event, myalgia and anaemia were reported more frequently for alectinib than crizotinib. While conclusions on relative safety compared with ceritinib should be made with caution, both the NMA and the comparison of the established AE profiles in the SmPCs indicate an overall superior safety profile of alectinib.</p> <p>Patients receiving alectinib had clinically meaningful improvement in HRQoL for a longer duration compared with patients receiving crizotinib. Overall a trend favouring alectinib was observed in HRQoL, but the difference was not statistically significant.</p>

https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/PTJA03_Alectinib_Final_Assessment_Report-revised_version_Feb_2018.pdf

Viršininkas

 Gintautas Barcys