



(20594) ALECENSA, Roche Pharma (Schweiz) AG

Befristete Aufnahme und Änderung der Limitierung in der Spezialitätenliste (SL) per 1. August 2018

1 Zulassung Swissmedic

ALECENSA wurde von Swissmedic per 14. März 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

„Alecensa ist für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK (Anaplastic-lymphoma-kinase)-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) indiziert.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 (NP28761) – Shaw, Alice T., et al. "Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial." *The Lancet Oncology* 2016;17: 234-242.

Design: Einarmige, open-label, multizentrische (27 Zentren in den USA und Kanada) Phase-I (Dosisfindung)/Phase II (Wirksamkeit)-Studie. Die Studie ist derzeit noch aktiv:

- Primäre Analyse (data cutoff Oktober 2014) [publiziert: Studie 1]. Follow-up im Mittel 4.8 Monate.
- Zweite Analyse (data cutoff April 2015) [publiziert: Studie 1]. Follow-up im Mittel 9.9 Monate.
- Neuste Analyse (data cutoff Januar 2016) [nicht publiziert]. Follow-up im Mittel 17 Monate.

Studienpopulation: Im Phase-II-Teil der Studie nahmen 87 Patienten (Alter im Mittel 54 Jahre) mit ALK-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC und Progression unter Crizotinib teil. 75% der Patienten erhielten bereits eine Chemotherapie, zusätzlich zu Crizotinib. Zum Zeitpunkt des Studieneintritts lagen bei 52 (60%) Patienten Hirnmetastasen vor.

Intervention: Den Studienteilnehmern wurde 600 mg Alectinib 2 mal täglich bis zum Auftreten einer Progression, Tod oder bis zum Studienabbruch verabreicht.

Primärer Endpunkt: Der primäre Endpunkt war die Beurteilung der Wirksamkeit von ALECENSA mittels der objektiven Gesamtansprechrate (ORR) durch ein zentrales unabhängiges Beurteilungs-Komitee (IRC) unter Anwendung der RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1).

Resultate des primären Endpunktes (IRC-beurteilt): Für ALECENSA wurde in der RE-Population (response evaluable – Ansprechen beurteilbar; n = 67) im primären Endpunkt ein ORR von 52% (95%KI [Konfidenzintervall] 40-65) in der publizierten zweiten Analyse (data cutoff April 2015) resp. von 52.2% (95%KI 39.7-64.6) in der nicht publizierten neusten Analyse (data cutoff Januar 2016) erreicht.

Sekundäre Endpunkte: Im sekundären Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben (PFS), die Ansprechdauer (DOR), die Wirksamkeit im ZNS (Gesamtansprechrate im ZNS [ZNS-ORR], Ansprechdauer im ZNS [ZNS-DOR]), die Sicherheit u.a. untersucht.

Resultate des sekundären Endpunktes (IRC-beurteilt):

- Das mediane PFS betrug 8.1 Monate (95%KI 6.2-12.6) in der zweiten Analyse resp. 8.2 Monate (95%KI 6.2-12.6; RE-Population: n = 87) in der neusten Analyse.

- Die mediane DOR betrug 13.5 Monate (95%KI 6.7-nicht schätzbar) in der zweiten Analyse resp. 14.9 Monate (95%KI 6.9-nicht schätzbar; RE-Population: n = 35) in der neusten Analyse.
- Bei Patienten mit zu Beginn der Studie messbaren und nicht messbaren ZNS-Metastasen wurde ein ZNS-ORR von 40% (95%KI 27-55) in der zweiten Analyse resp. von 40.4% (95%KI 27.0-54.9; RE-Population: n = 52) in der neusten Analyse erreicht. Die mediane ZNS-DOR betrug 11.1 Monate (95%KI 10.8-nicht schätzbar) in der zweiten Analyse resp. 15.5 Monate (95%KI: keine Angaben) in der neusten Analyse.

Bei Patienten mit zu Beginn der Studie messbaren ZNS-Metastasen alleine wurde ein ZNS-ORR von 75% (95%KI 48-93) in der zweiten Analyse resp. von 75.0% (95%KI 47.6-92.7; RE-Population: n = 16) in der neusten Analyse erreicht. Die mediane ZNS-DOR betrug 11.1 Monate (95%KI 5.8-11.1) in der zweiten Analyse resp. 11.1 Monate (95%KI: 5.8-nicht schätzbar) in der neusten Analyse.

Studie 2 (NP28673) – Ou, Sai-Hong Ignatius, et al. "Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: A phase II global study." *Journal of Clinical Oncology* 34.7 (2016): 661-668.

Design: Einarmige, open-label, multizentrische (56 Zentren in 16 Ländern), Phase-I/II-Studie: Primäre Analyse (data cutoff August 2014) [publiziert: Studie 2]. Follow-up im Mittel 30 Wochen. Zweite Analyse (data cutoff Januar 2015) [publiziert: Studie 2]. Follow-up im Mittel 47 Wochen (ca. 10.8 Monate). Neuste Analyse (data cutoff Februar 2016) [nicht publiziert]. Follow-up im Mittel 21 Monate.

Studienpopulation: Im Phase-II-Teil der Studie nahmen 138 Patienten (Alter im Mittel 51.5 Jahre) mit ALK-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC und Progression unter Crizotinib teil. 96 (79%) Patienten erhielten bereits eine Chemotherapie, zusätzlich zu Crizotinib. Zum Zeitpunkt des Studieneintritts lagen bei 84 (61%) Patienten Hirnmetastasen vor.

Intervention: Den Studienteilnehmern wurde 600 mg Alectinib 2-mal täglich bis zum Auftreten einer Progression, einer inakzeptablen Toxizität oder bis zum Studienabbruch verabreicht.

Primärer Endpunkt: Die ko-primären Endpunkte waren die Beurteilung der Wirksamkeit von ALECENSA mittels der objektiven Gesamtansprechrates (ORR) durch ein zentrales unabhängiges Beurteilungs-Komitee (IRC) unter Anwendung der RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1) in der Gesamtpopulation (mit und ohne vorgängige Exposition gegenüber zytotoxischen Chemotherapien) und in Patienten mit vorgängiger Exposition gegenüber zytotoxischen Chemotherapien.

Resultate des primären Endpunktes (IRC-beurteilt): Für ALECENSA wurde in der Gesamtpopulation (RE-Population: n = 122) im primären Endpunkt ein ORR von 50.0% (95%KI 40.8-59.2) in der publizierten zweiten Analyse (data cutoff Januar 2015) resp. von 50.8% (95%KI 41.6-59.9) in der nicht publizierten neusten Analyse (data cutoff Februar 2016) erreicht. In Patienten mit vorgängiger Exposition gegenüber zytotoxischen Chemotherapien (RE-Population: n = 96) betrug die ORR 44.8% (95%KI 34.6-55.3) in der zweiten Analyse resp. von 44.8% (95%KI 34.6-55.3) in der neusten Analyse.

Sekundäre Endpunkte: Im sekundären Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben (PFS), die Ansprechdauer (DOR), die Wirksamkeit im ZNS (Gesamtansprechrates im ZNS [ZNS-ORR], Ansprechdauer im ZNS [ZNS-DOR]), die Sicherheit u.a. untersucht.

Resultate der sekundären Endpunkte (IRC-beurteilt):

- Das mediane PFS betrug 8.9 Monate (95%KI 5.6-11.3; RE-Population: n = 122) in der zweiten Analyse resp. 8.9 Monate (95%KI 5.6-12.8; RE-Population = 138) in der neusten Analyse.
- Die mediane DOR betrug 11.2 Monate (95%KI 9.6-nicht schätzbar; RE-Population: n = 61) in der zweiten Analyse resp. 15.2 Monate (95%KI 11.2-24.9; RE-Population = 62) in der neusten Analyse.
- Bei Patienten mit zu Beginn der Studie messbaren und nicht messbaren ZNS-Metastasen (n = 84) wurde ein ZNS-ORR von 42.9% (95%KI 32.1-54.1) in der zweiten Analyse resp. von 46.4% (95%KI 35.5-57.7) in der neusten Analyse erreicht. Die mediane ZNS-DOR betrug 10.3 Monate (95%KI 7.6-11.2) in der zweiten Analyse resp. 11.2 Monate (95%KI: keine Angaben) in der neusten Analyse.

Bei Patienten mit zu Beginn der Studie messbaren ZNS-Metastasen alleine (n = 35) wurde ein ZNS-ORR von 57.1% (95%KI 39.4-73.7) in der zweiten Analyse resp. von 58.8% (95%KI 40.7-75.4) in der neusten Analyse erreicht. Die mediane ZNS-DOR betrug 9.1 Monate (95%KI 5.8-nicht schätzbar) in der zweiten Analyse resp. 11.1 Monate (95%KI: 7.1-nicht schätzbar) in der neusten Analyse.

Studie 3 – 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* (2018).

Bei der ALUR Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie bei 107 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positivem NSCLC, die bereits mit Chemotherapie und Crizotinib vorbehandelt wurden. Hirnmetastasen wurden in der ITT Population bei 71% der Patienten zu Studienbeginn festgestellt. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 55.9 Jahre alt. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert: Alectinib (600mg zweimal täglich; n=72) oder Chemotherapie (Pemetrexed 500mg/m² oder Docetaxel 75mg/m² alle 3 Wochen; n=35). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Analyse (26. Januar 2017) hatten bereits 68.6% der randomisierten Patienten aus dem Chemotherapiearm zu einer Behandlung mit Alectinib gewechselt (cross-over). Im primären Endpunkt war das mediane PFS (beurteilt durch Studienleiter) signifikant länger mit Alectinib (9.6 Monate, 95%KI: 6.9, 12.2) im Vergleich zu Pemetrexed oder Docetaxel (1.4 Monate, 95% KI: 1.3, 1.6) (HR=0.15; 95%KI 0.08, 0.29; p<0.001). Im sekundären Endpunkt war die Überlegenheit von Alectinib bezüglich dem medianen PFS (IRC-Beurteilung) etwas geringer (Alectinib 7.1 Monate (95% KI: 6.3, 10.8) versus Pemetrexed oder Docetaxel 1.6 Monate (95% KI: 1.3, 4.1), HR=0.32; 95%KI 0.17, 0.59; p<0.01). Die Prüfarzt-bestimmte Gesamtansprechrate (ORR) betrug 37.5% (95% KI: 26.0-50.0) unter Alectinib und 2.9% (95% KI: 0.0-15.0) unter Chemotherapie. Die Krankheitskontrollrate (DCR) betrug 80.6% (95%KI 70, 89) unter Alectinib im Vergleich zu 28.6% im Chemotherapie-Arm (95%KI: 15, 46). Bei Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen zu Studienbeginn lag die Gesamtansprechrate im ZNS (ZNS-ORR) unter Alectinib bei 54.2% (95% KI 33, 74) im Vergleich zu 0.0% im Chemotherapie-Vergleichsarm (95% KI 0, 21). Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Studie (HR: 0.89 [95% KI 0.35, 2.24], p-Wert =0.797). Die mediane Überlebenszeit bei Patienten, die mit Alectinib behandelt wurden, betrug 12.6 Monate. Für die Patienten unter Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) war die mediane Überlebenszeit nicht erreicht.

Studie 4 – Peters, Solange, et al. "Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer." *New England Journal of Medicine* 377.9 (2017): 829-838.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ALECENSA (Alectinib) im Vergleich zu XALKORI (Crizotinib) wurden in einer globalen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie (BO28984, ALEX) an nicht vorbehandelten ALK-positiven NSCLC-Patienten untersucht. Es liegen 2 Datenschnitte vor: 1. Datenschnitt (09. Februar 2017): primäre Analyse nach 164 Progressionsereignissen. 2. Datenschnitt (09. Mai 2017): zusätzliche Analyse der Schadenendpunkte. Die Studienpopulation beinhaltete systemisch nicht vorbehandelte Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit ALK-positivem, fortgeschrittenem oder rezidivierendem (Stadium IIIB) bzw. metastasierendem (Stadium IV) NSCLC mit oder ohne asymptomatischen Hirnmetastasen und ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) von 0 bis 2.

Insgesamt wurden 303 Patienten in die Phase-III-Studie aufgenommen. Davon wurden 151 Patienten in den Crizotinib-Arm (250mg zweimal täglich) und 152 Patienten in den Alectinib-Arm (600mg zweimal täglich) randomisiert. Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression (systemische Progression und/oder symptomatische ZNS-Progression), inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Tod behandelt. Patienten mit isoliertem asymptomatischem ZNS-Progress konnten die Behandlung mit Alectinib oder Crizotinib nach lokaler Therapie der Metastase (z.B. stereotaktische Radiotherapie oder Operation) im Ermessen des Prüfarztes fortführen bis zum systemischen Progress und/oder symptomatischem ZNS-Progress.

Für den 1. Datenschnitt waren die mediane Behandlungsdauer 17.9 Monate im Alectinib-Arm bzw. 10.7 Monate im Crizotinib-Arm. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß Bewertung durch Prüfarzte anhand RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Mit einer medianen Follow-up Zeit von 17.6 Monaten (Crizotinib) und 18.6 Monaten (Alectinib) war das Prüfarzt-bestimmte PFS unter Alectinib signifikant günstiger als mit Crizotinib (HR 0.47 [95%KI, 0.34 bis 0.65]; P<0.001); das mediane progressionsfreie Überleben war mit Alectinib nicht erreicht (95%KI, 17.7 Monate bis nicht bestimmbar), das mediane progressionsfreie Überleben mit Crizotinib betrug 11.1 Monate (95%KI, 9.1 bis 13.1 Monate).

Das im sekundären Endpunkt durch ein unabhängiges Komitee bestimmte mediane PFS war ebenfalls signifikant länger unter Alectinib vs. Crizotinib und betrug 25.7 Monate (95%KI, 19.9 bis nicht bestimmbar) vs. 10.4 Monate [95%KI, 7.7 bis 14.6 Monate] mit einer HR für Progression oder Tod von 0.50 (95%KI, 0.36 bis 0.70; P<0.001). Die Zeit bis ZNS-Progression war mit Alectinib signifikant länger im Vergleich zu Crizotinib mit Ursachen-spezifischer HR von 0.16 (95%KI, 0.10 bis 0.28; P<0.001). Die Ansprechrate (ORR) betrug für Alectinib 82.9% (95%KI, 76.0 bis 88.5) und für Crizotinib 75.5% (95%KI, 67.8 bis 82.1, p= 0.09) und zeigte somit keine statistisch signifikante Differenz. 2 (1%) Patienten im Crizotinib-Arm und 6 (4%) Patienten im Alectinib-Arm erreichten ein vollständiges Ansprechen (CR; complete response). Beim Datenschluss waren 35 Patienten (23%) im Alectinib-Arm und 40 Patienten (26%) im Crizotinib-Arm verstorben. Die HR für das Gesamtüberleben (OS) betrug 0.76 (95%KI, 0.48 bis 1.20) und war nicht signifikant unterschiedlich. Die medianen Überlebensraten waren in beiden Armen nicht erreicht. Entsprechend sind die vorliegenden OS Daten noch nicht reif. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Skala globaler Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Sicherheit/Verträglichkeit

Die im Folgenden beschriebenen Daten beziehen sich auf die ALECENSA Exposition bei 405 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die an einer randomisierten klinischen Phase-III-Studie (Studie 4, ALEX) und an zwei einarmigen Phase-II-Studien (Studie 1, NP28761 und Studie 2, NP28673) teilgenommen haben. Diese Patienten wurden mit der empfohlenen Dosis von 600mg zweimal täglich behandelt:

- Die **häufigsten Nebenwirkungen** (≥20%) waren Obstipation (35%), Ödeme (30%, einschliesslich peripheres Ödem, Ödem, generalisiertes Ödem, Ödem des Augenlids, periorbitales Ödem, Gesichtsoedem und lokales Ödem) und Myalgien (28%, einschliesslich Myalgien und Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems).
- Die **schwerwiegendsten UAW** unter Alectinib sind Hepatotoxizität, intertistielle Lungenerkrankung, Bradykardie, muskuläre Toxizität (erhöhte CPK-Werte) und schwere Myalgie.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Jede Hartkapsel enthält 150mg Alectinib. Die Packungsgrösse von 224 Hartkapseln reicht bei der empfohlenen Dosierung für einen Behandlungszeitraum von 4 Wochen (4 Wochenpackungen mit je 56 Kapseln). Die empfohlene Dosis beträgt 600mg (4 Hartkapseln zu je 150mg) in oraler Verabreichung zweimal täglich zusammen mit einer Mahlzeit (tägliche Gesamtdosis 1'200mg; 8 Hartkapseln). Sollte eine Dosisanpassung erforderlich sein, wird zuerst die Reduktion auf 450mg zweimal täglich empfohlen, danach nötigenfalls auf 300mg zweimal täglich.

Medizinischer Bedarf

Beim ALK-positiven NSCLC entwickeln sich häufig Hirnmetastasen. Die Prognose der Patienten wird durch das Auftreten von Hirnmetastasen signifikant verschlechtert, auch aufgrund der limitierten Therapiemöglichkeiten. Entsprechend wird der präventiven Vermeidung der Entstehung von Hirnmetastasen ein besonders hoher Stellenwert beigemessen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
*„Erstlinienbehandlung; Befristete Limitation bis 31.7.2021:
Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK*

(Anaplastic-lymphoma-kinase)-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) als Monotherapie. Im Falle einer Progression ist die Behandlung abzubrechen.

Zweit- oder Drittlinienbehandlung; Befristete Limitation bis 31.7.2021:

Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK (Anaplastic-lymphoma-kinase)-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach Progression unter Crizotinib oder bei dokumentierter Crizotinib-Unverträglichkeit als Monotherapie, sofern ALECENSA vorgängig noch nicht eingesetzt wurde. Im Falle einer Progression ist die Behandlung abzubrechen. “

- Aufgrund des Preisvergleiches mit XALKORI (Crizotinib) unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz und auf der Grundlage der Monatstherapiekosten. Das TQV-Niveau für ALECENSA beträgt Fr. 5'028.01.
- Mit einem Innovationszuschlag von 5%. Die Höhe des Innovationszuschlages ist durch die Daten der Phase-III-Studie ALEX begründet, die einen signifikanten PFS-Vorteil für ALECENSA im Vergleich zu Crizotinib in der Erstlinientherapie aufzeigen (HR: 0.47; 95%KI: 0.34; 0.65; p<0.001).
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 6'361.21), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: DK, DE, NL, GB, SE, FI, BE, AT. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1556, 1 GBP = Fr. 1.31, 1 EUR = Fr. 1.16, 1 SEK = Fr. 0.1168.
- Unter Berücksichtigung der Kosten auf Basis FAP des bisher vergüteten ALECENSA in der Zweit- resp. Drittlinientherapie bei Progression unter Crizotinib oder bei Crizotinib-Unverträglichkeit zu Fr. 5'411.70. Bei je hälftiger Gewichtung des APV zu Fr. 6'361.21 und einem TQV in Höhe von Fr. 5'279.41 (TQV + 5% IZ) würde sich ein FAP für ALECENSA in der Erstlinientherapie von Fr. 5'820.31 ergeben. Aufgrund der vorliegenden Mengenausweitung in der neu vergüteten Indikation erachtet das BAG eine Preiserhöhung jedoch als nicht wirtschaftlich.
- zum bestehenden FAP von Fr. 5'411.70 (vgl. oben).
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
224 Kapseln, 150mg	Fr. 5'411.70	Fr. 5'793.00

5 Die Aufnahme und die Änderung der Limitierung sind befristet bis zum 31. Juli 2021.