



(20594) ALECENSA, Roche Pharma (Schweiz) AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. August 2017

1 Zulassung Swissmedic

ALECENSA wurde von Swissmedic per 27. Januar 2017 mit folgender Indikation zugelassen:
«*Alecensa ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK (Anaplastic-lymphoma-kinase)-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach Progression unter Crizotinib oder bei Crizotinib-Unverträglichkeit 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 cut-off Oktober 2014) [publiziert: Studie 1]. Follow-up im Mittel 4.8 Monate.
- Zweite Analyse (data cut-off April 2015) [publiziert: Studie 1]. Follow-up im Mittel 9.9 Monate.
- Neuste Analyse (data cut-off 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, vorgängig 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 Gesamtsprechrates (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 cut-off April 2015) resp. von 52.2% (95%KI 39.7-64.6) in der nicht publizierten neusten Analyse (data cut-off Januar 2016) erreicht.

Sekundäre Endpunkte: Im sekundären Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben (PFS), die Ansprechdauer (DOR), die Wirksamkeit im ZNS (Gesamtsprechrates 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.

Sicherheit/Verträglichkeit (n = 87):

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) waren Verstopfung (31 [36%]), Müdigkeit (29 [33%]), Myalgie (21 [24%]), periphere Ödeme (20 [23%]). Schwere UAW wurden bei 13 Patienten (15%) beobachtet. Es gab 2 Todesfälle. Dosisreduktionen wurden bei 14 Patienten (16%) und Therapieunterbrüche bei 31 Patienten (36%) vorgenommen. Therapieabbrüche aufgrund der UAW erfolgten bei 2 Patienten. Die UAW des Schweregrades 3 oder 4 waren ein Anstieg von Muskelenzymen (Kreatinphosphokinase, 7 [8%]), erhöhte Leberenzymwerte (Alanintransaminase, 5 [6%] und Aspartattransaminase (4 [5%]), Dyspnoe (3 [3%]) und Anämie (1 [1%]). Es wurden keine Ereignisse des Schweregrades 5 beobachtet.

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 cut-off August 2014) [publiziert: Studie 2]. Follow-up im Mittel 30 Wochen.
- Zweite Analyse (data cut-off Januar 2015) [publiziert: Studie 2]. Follow-up im Mittel 47 Wochen (ca. 10.8 Monate).
- Neuste Analyse (data cut-off 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 Gesamtansprechrate (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 cut-off Januar 2015) resp. von 50.8% (95%KI 41.6-59.9) in der nicht publizierten neusten Analyse (data cut-off 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 (Gesamtansprechrate 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.

Sicherheit/Verträglichkeit/UAW (n = 138):

Die häufigsten UAW (alle Ursachen und Behandlungsbedingte UAW) waren Verstopfung (45 [33%]), Müdigkeit (36 [26%]), periphere Ödeme (34 [25%]), Myalgie (31 [23%]). 4 Patienten (3%) starben aufgrund einer UAW (intestinale Perforation, Dyspnoe, Lungenembolie und Blutung). Nur für die intestinale Perforation wurde ein möglicher Zusammenhang mit Alectinib vermutet. Dosisreduktionen und/oder Therapieunterbrüche wurden bei 29 Patienten (21%) vorgenommen. Therapieabbrüche aufgrund der UAW erfolgten bei 11 Patienten (8%). Es wurden keine Ereignisse des Schweregrades 5 beobachtet.

Studie 3 (NCT02604342): Randomized, Multicenter, Phase III, Open-Label Study of Alectinib Versus Pemetrexed or Docetaxel in Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy and Crizotinib. Ergebnisse des ersten cut-off vom 26. Januar 2017.

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. Im primären Endpunkt war das mediane PFS (beurteilt durch Studienleiter) signifikant länger mit Alectinib (9.6 Monate, n=72) im Vergleich zu Pemetrexed oder Docetaxel (1.4 Monate, n=35) (HR=0.15; 95%KI 0.08, 0.29; p<0.01). Im sekundären Endpunkt war die Überlegenheit von Alectinib bezüglich dem medianen PFS (IRC-Beurteilung) etwas geringer (Alectinib 7.1 Monate versus Pemetrexed oder Docetaxel 1.6 Monate; HR=0.32; 95%KI 0.17, 0.59; p<0.01). Bei Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen zu Studienbeginn lag die objektive Gesamtansprechrate im ZNS (ZNS-ORR) unter Alectinib bei 54.2% (95%KI 33, 74; p<0.001) im Vergleich zu 0.0% im Chemotherapie-Vergleichsarm (95%-KI 0, 21). Die Krankheitskontrollrate (DCR) betrug 80.6% (95%KI 70, 89) unter Alectinib im Vergleich zu 28.6% im Chemotherapie-Arm. (95%KI: 15, 46). Die Resultate zur Sicherheit bestätigen laut Zulassungsinhaberinnen bisher vorhandene Sicherheitsdaten zu Alectinib. Alectinib zeigte mit 27.1% weniger UAW der Grade 3-5 als Chemotherapie mit 41%. Die Studien-Abbruchrate ist mit 27.8% im Alectinib-Arm und mit 28.6% im Pemetrexed/Docetaxel-Arm ähnlich bei längerer medianer Behandlungsdauer mit Alectinib von 20 Wochen gegenüber von 6 Wochen mit Chemotherapie. Es bleibt abzuwarten, wie sich die Wirksamkeits- und Sicherheits-Daten über die gesamte Studiendauer entwickeln. Zur definitiven Beurteilung der Wirksamkeit ist eine finale Analyse der Studiendaten erforderlich.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit kann als erfüllt erachtet werden:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Jede Hartkapsel enthält 150 mg 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 600 mg (4 Hartkapseln zu je 150 mg) in oraler Verabreichung zweimal täglich zusammen mit einer Mahlzeit (tägliche Gesamtdosis 1'200 mg; 8 Hartkapseln). Sollte eine Dosisanpassung erforderlich sein, wird zuerst die Reduktion auf 450 mg zweimal täglich empfohlen, danach nötigenfalls auf 300 mg zweimal täglich.

Medizinischer Bedarf

Crizotinib wird bei vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC von der OKP vergütet. Die Behandlung mit Crizotinib bringt einen Nutzen, trotzdem erleidet die Mehrzahl der Patienten im ersten Behandlungsjahr eine Progression. Ceritinib ist die einzig zugelassene Therapie bei einer Krankheitsprogression unter Crizotinib. Eine „standard relapse chemotherapy“ mit Pemetrexed oder Docetaxel kann eingesetzt werden, ist jedoch in diesem progredienten Stadium wenig wirksam.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG die Grundlagen zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Zweckmässigkeit des Arzneimittels, des therapeutischen Quervergleichs und des Innovationszuschlags sowie den durchschnittlichen Fabrikabgabepreis der Referenzländer.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
«Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-(anaplastische Lymphomkinase) positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach Progression unter Crizotinib oder bei Crizotinib-Unverträglichkeit. Im Falle einer Progression ist die Behandlung abubrechen. ALECENSA darf nicht mit anderen Therapien zur Behandlung von Lungentumoren kombiniert werden».
- mit einer Befristung bis zum 31. Oktober 2018,
- aufgrund des Preisvergleiches (TQV) mit ALIMTA auf der Grundlage der Monatstherapiekosten (28 Tage) unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz. Pro Zyklus (21 Tage) werden bei einer Körperoberfläche von 1.8 m² 4 Ampullen ALIMTA 100 mg (Fr. 355.70) und 1 Ampulle ALIMTA 500 mg (Fr. 1'778.52) benötigt. Dies ergibt im TQV Kosten von Fr. 3'201.32 pro Zyklus (21 Tage) und Kosten für 28 Tage resp. pro Packung ALECENSA von Fr. 4'268.43. ,
- mit einem Innovationszuschlag (IZ) von 10%; aufgrund der Resultate der präliminären Daten der Phase-III-Studie ALUR (erster cut-off vom 26. Januar 2017) im Vergleich zu Pemetrexed oder Docetaxel,
- aufgrund des Auslandpreisvergleiches (APV) zu Fr. 6'128.13:
für den Auslandpreisvergleich wurden die FAP aus folgenden Referenzländern berücksichtigt: Dänemark, Deutschland, Niederlande, Grossbritannien, Schweden, Finnland, Österreich
für den Auslandpreisvergleich galten die folgenden Wechselkurse:
1 DKK = Fr. 0.1452, 1 GBP = Fr. 1.26, 1 EUR = Fr. 1.08, 1 SEK = Fr. 0.1124,
- APV und TQV (+10% IZ) werden je hälftig gewichtet,
- zu folgenden Preisen:

ALECENSA	FAP	PP
224 Hartkapseln, 150 mg	Fr. 5'411.70	Fr. 5'793.00