



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ALECTINIB

INDICAȚIE: monoterapie pentru tratamentul adjuvant după rezecția tumorală completă la pacienții adulți cu NSCLC cu status pozitiv pentru ALK, care prezintă risc crescut pentru recurență

Data depunerii dosarului

12.07.2024

Numărul dosarului

22741

Actualizare protocol terapeutic - includere segment populațional nou



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ALECTINIB

1.2. DC: **ALECENSA** 150 mg capsule

1.3 Cod ATC: L01ED03

1.4 Data eliberării APP: 16 Februarie 2017

1.5. Deținătorul de APP: **Roche Registration GMBH**

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică: *Forma farmaceutică, mărimea ambalajului*

Forma farmaceutică	capsulă
Concentrație	150 mg
Calea de administrare	orala
Mărimea ambalajului	Ambalaj multiplu x 224 capsule

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/19.07.2023 actualizat

Mărimea ambalajului	Ambalaj multiplu x 224 capsule
Concentrație	150 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	22.855,13
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	102,03

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : *Alecensa este indicat ca monoterapie pentru tratamentul adjuvant după rezecția tumorală completă la pacienții adulți cu NSCLC cu status pozitiv pentru ALK, care prezintă risc crescut pentru recurență.*

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Alecensa trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice. Este necesară efectuarea unui test validat pentru identificarea statusului ALK în vederea selectării pacienților cu NSCLC ALK-pozitiv. Statusul NSCLC ALK-pozitiv trebuie determinat înainte de inițierea tratamentului cu Alecensa.

Doza recomandată de Alecensa este de 600 mg (patru capsule de 150 mg) administrată de două ori pe zi, împreună cu alimente (doză zilnică totală de 1200 mg).



Pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) trebuie să primească o doză de inițiere de 450 mg administrată de două ori pe zi împreună cu alimente (doză zilnică totală de 900 mg).

Durata tratamentului

Tratamentul cu Alecensa trebuie continuat până la recidiva bolii, până la apariția toxicității intolerabile sau pe o perioadă de 2 ani.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) sau moderată (Child-Pugh B) ca boală de fond. Pacienților cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) trebuie li se administreze o doză de inițiere de 450 mg de două ori pe zi (doză totală de 900 mg) . Pentru toți pacienții cu insuficiență hepatică, se recomandă monitorizarea adecvată (de exemplu, markerii funcției hepatice).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Alecensa nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă. Cu toate acestea, având în vedere că eliminarea alectinib pe cale renală este neglijabilă, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală severă .

Pacienți vârstnici (≥ 65 de ani)

Datele limitate privind siguranța și eficacitatea Alecensa la pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani nu sugerează necesitatea ajustării dozei de Alecensa la pacienții vârstnici). Nu sunt disponibile date cu privire la pacienții cu vârsta > 80 de ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Alecensa la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Valori foarte mari ale greutății corporale (>130 kg)

Deși simulările farmacocinetice (FC) cu Alecensa nu indică un grad scăzut al expunerii la pacienții cu valori foarte mari ale greutății corporale (>130 kg), alectinib prezintă o distribuție generalizată, iar studiile clinice cu alectinib au înrolat pacienți cu valori ale greutății corporale situate între 36,9–123 kg. Datele privind pacienții cu greutatea corporală peste 130 kg sunt nu sunt disponibile.

Mod de administrare

Alecensa este indicat pentru administrare pe cale orală. Capsulele trebuie înghițite întregi și nu trebuie desfăcute sau dizolvate. Acestea trebuie administrate împreună cu alimente.

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, Roche România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Alectinib și DC Alecensa 150 mg capsule pentru indicația terapeutică „Alecensa este indicat ca monoterapie pentru tratamentul adjuvant după rezecția tumorală completă la pacienții adulți cu NSCLC cu status pozitiv pentru ALK, care prezintă risc crescut pentru recurență”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 1-Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate, respectiv adăugarea unui segment populațional nou în cadrul indicației rambursate de tratament al NSCLC.



Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr.720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată, medicamentul cu DCI ALECTINIB este inclus în Sublista C, SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, având atât adnotarea specifică „***1Ω*”, corespunzătoare DCI-urilor al căror tratament se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate și al protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății. **Menționăm că indicația rambursată de tratament al NSCLC face obiectul unui contract cost-volum.**

Protocolul terapeutic aferent tratamentului NSCLC cu DCI ALECTINIB aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este redat mai jos:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 179, cod (L01XE36): DCI ALECTINIB

I. Indicația terapeutică

Alectinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplastic (ALK). Alectinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- vârsta ≥ 18 ani,
- neoplasm bronho-pulmonar altul decât cu celule mici, confirmat histopatologic, cu mutație ALK pozitivă, stadiul III B sau IV.
- status de performanță ECOG - 0, 1 sau 2
- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant).

CRITERII DE EXCLUDERE

- pacienții cu status de performanță > 2
- hipersensibilitate la substanța de bază sau excipienți

III. Doza și mod de administrare

Doza recomandată de Alectinib este de 600 mg (patru capsule de 150 mg) administrată de două ori pe zi, împreună cu alimente (doză zilnică totală de 1200 mg).

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) trebuie să primească o doză de inițiere de 450 mg administrată de două ori pe zi împreună cu alimente (doză zilnică totală de 900 mg).

Durata tratamentului

Tratamentul cu Alectinib trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității intolerabile.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Dacă se omite administrarea unei doze planificate de Alectinib, pacienții își pot administra doza respectivă în cazul în care au rămas mai mult de 6 ore până la doza următoare. Pacienții nu trebuie să-și administreze două doze odată pentru a compensa doza omisă. În cazul în care apar vărsături după administrarea unei doze de Alectinib, pacienții trebuie să utilizeze doza următoare la momentul planificat.



Ajustarea dozelor

Gestionarea reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozelor, întreruperea temporară a administrării sau oprirea permanentă a tratamentului cu Alectinib. Doza de Alectinib trebuie redusă în etape de 150 mg de două ori pe zi, în funcție de tolerabilitate. Tratamentul cu Alectinib trebuie întrerupt permanent în cazul în care pacienții nu tolerează doza de 300 mg administrată de două ori pe zi. Recomandările privind ajustarea dozelor sunt disponibile în RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Monitorizarea tratamentului:

EVALUAREA PRETERAPEUTICĂ va conține:

- Examine imagistice sugestive pentru definirea stadiului afecțiunii - examen Computer tomograf/RMN/alte explorări (scintigrafie osoasă, PET-CT etc.) în funcție de decizia medicului curant;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare

- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT ȘI A TOXICĂȚII:

- evaluare imagistică la un interval de 8 - 12 săptămâni (în funcție de posibilități)
- evaluare biologică (biochimie, hematologie etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Alectinib

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cât va tolera tratamentul, până la:

- **Eșecul tratamentului** (pacienți cu progresie radiologică, în absența beneficiului clinic)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Dorința pacientului** de a întrerupe tratamentul

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Profilul farmacocinetic al alectinib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Efectul vârstei, greutatei corporale, rasei și sexului

Datele privind pacienții cu valori foarte mari ale greutății corporale (> 130 kg) nu sunt disponibile

Femei aflate la vârsta fertilă/contracție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu Alectinib. Femeile aflate la vârsta fertilă care sunt tratate cu Alectinib trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficiență înaltă pe durata tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză administrată de Alectinib.

Sarcina

Femeile care sunt tratate cu Alectinib care rămân gravide pe durata tratamentului cu Alectinib sau în interval de 3 luni după ultima doză administrată de Alectinib, trebuie să contacteze medicul și trebuie avertizate cu privire la efectele potențiale nocive asupra fătului.

Alăptarea

Mamele trebuie instruite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu Alectinib.

V. Prescripitori: medici cu specialitatea oncologie medicală.”



2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redată în Tabelul nr. 1 din OMS 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”
2. „În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru un **segment sau grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, **trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1**, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”



1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Cancerul pulmonar reprezintă principala cauză de mortalitate prin cancer la nivel mondial (1,8 milioane, sau 18% din toate decesele cauzate de cancer în 2020), cu 2,2 milioane de cazuri nou diagnosticate, sau 11,4% din toate cancerurile diagnosticate, în 2020. În Europa, au fost estimate a avea loc în același an 477.534 de noi cazuri de cancer pulmonar și 384.176 de decese din cauza cancerului pulmonar.

Aproximativ 87% din cazurile de cancer pulmonar sunt NSCLC. La diagnosticul inițial, 26% dintre pacienți prezintă boală în stadiul I, 8,3% sunt diagnosticați cu stadiul II, 27,6% cu stadiul III și 38,1% cu stadiul IV. Tehnicile de screening și metodele de diagnosticare îmbunătățite bazate pe imagistică au condus la mai mulți subiecți identificați cu boală în stadiu incipient și este de așteptat ca numărul de pacienți diagnosticați în stadiile non-metastatice să crească în timp. Rezultatele pe termen lung pentru pacienții cu NSCLC non-metastatic rămân slabe, cu rate de supraviețuire la 5 ani variind de la 82% pentru pacienții cu stadiu clinic IA la 19% pentru pacienții cu stadiu clinic IIIB.

Ori de câte ori este posibil, pacienții cu NSCLC în stadiu incipient sunt tratați chirurgical cu intenție curativă. Aproximativ 20–25% dintre pacienți sunt candidați pentru rezecție chirurgicală. Cu toate acestea, mulți pacienți sunt expuși riscului de recidivă a cancerului pulmonar chiar și după rezecția completă. Rata de supraviețuire la 5 ani la pacienții cu NSCLC rezecat a fost raportată a fi de peste 70% la pacienții în stadiul I și până la doar 25% la pacienții în stadiul IIIA. Un procent mare de pacienți cu NSCLC rezecat decedează datorită NSCLC recurent, ceea ce sugerează că un procent semnificativ dintre acești pacienți au boală micrometastatică în momentul rezecției chirurgicale.

Opțiunile de tratament pentru pacienții cu NSCLC non-metastatic nou diagnosticat depind de rezecabilitatea tumorii și operabilitatea pacientului. Considerațiile cheie includ caracteristicile și localizarea tumorii, amploarea implicării ganglionilor, funcția pulmonară, vârsta pacientului și comorbiditățile. Rezecția curativă este destinată pentru 20% până la 25% dintre pacienții cu NSCLC nou diagnosticat. Toracotomia este abordarea deschisă utilizată pentru rezecția pulmonară, în timp ce abordările minim invazive, cum ar fi toracosopia video-asistată sau toracosopia asistată robotic sunt din ce în ce mai luate în considerare pentru a limita durerea și complicațiile postoperatorii. Se dorește o rezecție completă fără boală reziduală pentru a maximiza supraviețuirea. Ratele de rezecție completă variază de la 70% la 90% în majoritatea studiilor clinice efectuate.

Ghidurile NCCN recomandă ca pacienții cu boală în stadiul IB (T2a, N0) până la IIIA (T1-2, N2; T3, N1) (conform ediției a 8-a American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control [AJCC/UICC] criterii de stadializare) care au efectuat rezecție completă, să primească chimioterapie adjuvantă. În cazul bolii N2 confirmată prin biopsie mediastinală, un tratament preferat ar fi chimioradierea concomitentă definitivă urmată de consolidarea cu durvalumab, însă pacienții pot primi și chimioterapie neoadjuvantă cu sau fără radiații urmată de intervenție chirurgicală în unele cazuri. Ghidurile ESMO susțin, de asemenea, chimioterapia adjuvantă care urmează să fie oferită pacienților cu boală rezecabilă în stadiul III.

Dacă boala N2 cu un singur nodul afectat poate fi stabilită pe baza analizei ganglionare patologice preoperatorii, opțiunile de tratament posibile pot fi chimio de inducție urmată de intervenție chirurgicală sau chimioradioterapie de inducție urmată de intervenție chirurgicală. Tratamentul preferat pentru N2 cu mai mulți noduli afectați include chimioradierea definitivă. Un regim asociat cu două medicamente cu cisplatină este de preferat în cadrul terapiei adjuvante, urmând aceste ghiduri. Recomandările de tratament local includ, de obicei, chimioterapia neoadjuvantă pentru boala în stadiul IIIA N2 potențial rezecabilă ca opțiune de tratament conform deciziei unui comitet multidisciplinar.

Există suficiente dovezi clinice pentru a susține utilizarea dubletelor de platină pentru tumorile rezecate complet în stadiul IB-III. O meta-analiză a intervenției chirurgicale urmată de chimioterapie adjuvantă versus doar intervenția chirurgicală în NSCLC rezecat, pe baza a 34 de comparații din studii, a demonstrat un raport de risc pentru supraviețuirea globală (SG) de 0,86 (interval de încredere [IC] 95%: 0,81, 0,92, $p < 0,0001$), cu o creștere absolută a supraviețuirii de 4% la 5 ani, de la 60% la 64%.

Datele de supraviețuire fără recurență (RFS) au fost disponibile pentru 18 comparații de studii și au favorizat, de asemenea, chimioterapia adjuvantă cu un HR de 0,83 (95% CI: 0,77, 0,90, $p < 0,0001$). Studiile recente au arătat un beneficiu de supraviețuire fără boală postoperatorie cu terapie țintită adjuvantă și imunoterapie, de ex. studiul IMpower 010 cu atezolizumab.

Pentru strategia neoadjuvantă, dovezile sunt mai puțin clare, în special pentru tumorile în stadiul IB-II și stadiul IIIA considerate rezecabile la diagnostic. Analizele a 15 studii randomizate controlate au arătat un beneficiu semnificativ al chimioterapiei neoadjuvante asupra OS cu un HR de 0,87 (IC 95%: 0,78, 0,96, $p = 0,007$), arătând o îmbunătățire absolută a supraviețuirii de 5% la 5 ani față de doar intervenția chirurgicală, de la 40% până la 45%. Rezultatele obținute pentru RFS au favorizat, de asemenea, în mod semnificativ chimioterapia neoadjuvantă (HR = 0,85, 95% CI: 0,76, 0,94, $p = 0,002$). Din păcate, există puține dovezi care compară ambele strategii în cazurile în care ambele ar putea fi o opțiune. O meta-analiză de comparație indirectă a 32 de studii randomizate a arătat că HR relative pentru OS și supraviețuirea fără boală (DFS) cu chimioterapie adjuvantă în comparație cu chimioterapia neoadjuvantă au fost 0,99 (IC 95%: 0,81, 1,21; $p = 0,91$) și respectiv, 0,96 (95% CI: 0,77, 1,20; $p = 0,70$). În plus, Spanish Lung Cancer group a efectuat un studiu care a comparat chimioterapia neoadjuvantă sau adjuvantă cu intervenția chirurgicală, iar DFS și OS pe 5 ani au fost similare între cele trei brațe. În prezent, există mai multe studii de fază 3 în desfășurare în care inhibitorii punctelor de control imunitare sunt administrați ca terapie neoadjuvantă (\pm adjuvant).

În ceea ce privește combinațiile chimioterapice, nu există dovezi clare ale unei diferențe în efectul asupra OS în funcție de regimul sau programarea chimioterapiei, numărul de medicamente sau agentul cu platină utilizat.

Rezultate clinice – eficacitatea și siguranța tratamentului adjuvant al NSCLC rezecat cu status pozitiv pentru ALK

Eficacitatea Alecensa ca tratament adjuvant la pacienți cu NSCLC cu status pozitiv pentru ALK după rezecția completă a tumorii a fost stabilită într-un studiu global, de fază III, randomizat, deschis (BO40336; ALINA). Pacienții eligibili au avut NSCLC Stadiul IB (tumori ≥ 4 cm) – Stadiul IIIA conform Sistemului de Stadializare al Uniunii pentru Controlul Internațional al Cancerului/ Comitului Unit American pentru Cancer (UICC/AJCC), ediția a 7-a, cu boală cu status pozitiv pentru ALK identificat fie printr-un test ALK cu marcaj CE efectuat într-un laborator local, fie prin testul imunohistochimic (IHC) Ventana ALK (D5F3) efectuat de laboratorul central.

Următoarele criterii de selecție definesc pacienții care prezintă risc crescut pentru recurență, care sunt incluși în indicația terapeutică și reflectă populația de pacienți cu NSCLC în stadiul IB (tumori ≥ 4 cm ≥ 4 cm) – IIIA, conform criteriilor de stadializare UICC/AJCC), ediția a 7-a:

Dimensiunea tumorii ≥ 4 cm; sau tumori de orice dimensiune care sunt însoțite fie de statusul N1, fie de statusul N2; sau tumori invazive în structurile toracice (invadează direct pleura parietală, peretele toracic, diafragma, nervul frenic, pleura mediastinală, pericardul parietal, mediastinul, cordul, vasele mari, trahea, nervul laringian recurent, esofagul, corpul vertebral, carina); sau tumori care implică bronhia principală < 2 cm distal față de carină, dar fără implicarea carinei; sau tumori care sunt asociate cu atelectazia sau pneumonita obstructivă a întregului plămân; sau tumori cu nodul separat/noduli separați în același lob sau în lobul ipsilateral diferit de cel primar.

Studiul nu a inclus pacienți cu status N2 cu tumori care invadează, de asemenea, mediastinul, cordul, vasele mari, traheea, nervul laringian recurent, esofagul, corpul vertebral, carina sau cu nodul tumoral separat/noduli tumorali separați într-un lob ipsilateral diferit.

După rezecția tumorii, pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra tratament cu Alecensa sau chimioterapie pe bază de compuși de platină. Randomizarea a fost stratificată în funcție de rasă (asiatic - non-asiatic) și stadiul bolii (IB, II și IIIA). Alecensa a fost administrat pe cale orală, în doză recomandată de 600 mg, de două ori pe zi, pentru o durată totală de 2 ani sau până la recidiva bolii sau apariția toxicității intolerabile. Chimioterapia pe baza de compuși de platină a fost administrată pe cale intravenoasă pentru 4 cicluri de tratament, fiecare ciclu cu o durată de 21 de zile, conform uneia dintre următoarele scheme de tratament:

Cisplatină 75 mg/m² în Ziua 1 plus vinorelbină 25 mg/m² în Zilele 1 și 8

Cisplatină 75 mg/m² în Ziua 1 plus gemcitabină 1250 mg/m² în Zilele 1 și 8

Cisplatină 75 mg/m² în Ziua 1 plus pemetrexed 500 mg/m² în Ziua 1

În cazurile de intoleranță la schemele terapeutice care conțin cisplatină, a fost administrată carboplatină în locul cisplatinii în asocierile menționate mai sus la o doză care să corespundă unei arii de sub curba concentrației plasmatice a carboplatinei libere versus timp (ASC) de 5 mg/ml/min sau ASC de 6 mg/ml/min.

Criteriul principal de eficacitate a fost supraviețuirea fără boală (SFB) conform evaluării de către investigator. SFB a fost definită ca durata de la randomizarea în studiu până la data apariției oricăruia dintre următoarele evenimente: prima recidivă documentată a bolii, NSCLC primar nou sau decesul de orice cauză, oricare dintre evenimente a survenit primul. Criteriile de eficacitate secundare și exploratorii au fost supraviețuirea globală (SG) și timpul până la recidiva la nivelul SNC sau deces (SFB-SNC).

A fost studiat un număr total de 257 pacienți: 130 de pacienți au fost randomizați în brațul de tratament cu Alecensa și 127 de pacienți au fost randomizați în brațul de tratament cu chimioterapie. În general, vârsta mediană a fost de 56 ani, (interval: 26 până la 87) și 24% au avut vârsta ≥ 65 de ani, 52% au fost femei, 56% au fost asiatici, 60% nu au fumat niciodată, 53% au avut un scor de performanță ECOG de 0, 10% dintre pacienți au avut boală în stadiul IB, 36% în stadiul II și 54% în stadiul IIIA.

La populațiile de pacienți cu boală în stadiul II-III A și stadiul IB (≥ 4 cm) - IIIA (ITT), studiul clinic ALINA a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFB la pacienții tratați cu Alecensa, comparativ cu pacienții cu chimioterapie. Datele de SG nu au fost mature la momentul analizei SFB, numărul de decese raportate global fiind de 2,3%. Durata mediană a urmăririi supraviețuirii a fost de 27,8 luni în brațul de tratament cu Alecensa și de 28,4 luni în brațul de tratament cu chimioterapie.

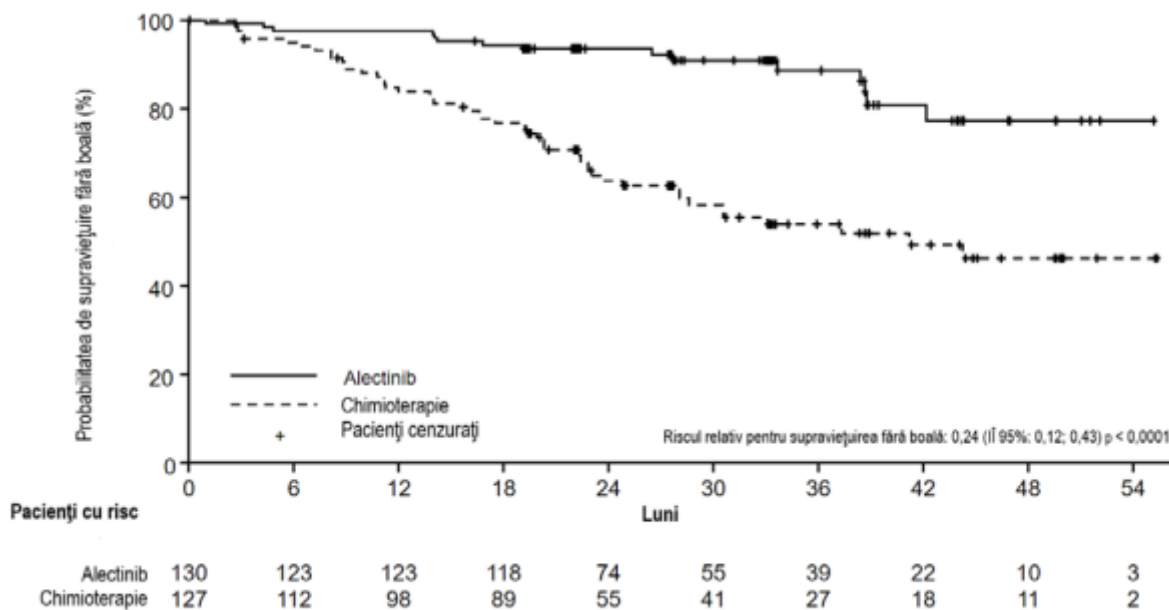
Rezultatele SFB conform evaluării de către investigator în studiul ALINA

Parametrul de evaluare a eficacității	Stadiul II-III A		Populația ITT	
	Alecensa N=116	Chimioterapie N=115	Alecensa N=130	Chimioterapie N=127
Numărul de evenimente SFP (%)	14 (12,1)	45 (39,1)	15 (11,5)	50 (39,4)
SFB mediană, luni (Î 95%)	NE (NE, NE)	44,4 (27,8, NE)	NE (NE, NE)	41,3 (28,5, NE)
RR stratificat (Î 95%)*	0,24 (0,13, 0,45)		0,24 (0,13, 0,43)	
valoare p (log-rank)*	<0,0001		<0,0001	

SFB = supraviețuirea fără boală; ITT = intenție de tratament; Î = interval de încredere; NE = nu poate fi estimat; RR = risc relativ

*Stratificat în funcție de rasă în stadiul II-III A, stratificat în funcție de rasă și stadiu în stadiul IB-III A.

Curba Kaplan-Meier pentru SFB evaluată de către investigator în populația ITT



2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Roche România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI ALECTINIB, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în total în 4 state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Cipru, Germania și Grecia .

3. CONCLUZII

- Studiul și-a îndeplinit obiectivul principal de supraviețuire fără boală (SFB) evaluată de investigator atât la pacienții în stadiul II-IIIa cât și la pacienții cu intenție de tratament (ITT), cu un risc relativ în ambele cazuri de 0,24 și semnificativ statistic.
- Alecensa a fost bine tolerat, iar datele de siguranță au fost în concordanță cu profilul de siguranță stabilit. Nu au fost identificate semnale de siguranță noi sau neașteptate pentru Alecensa în acest studiu
- Ghidul NCCN (ghidul american) recomandă Alecensa ca tratament preferențial de categoria 1 pentru pacienții cu stadiul II-IIIa sau stadiul IIIB (T3, N2) (AJCC ediția a 8-a) complet rezecat, pozitiv pentru rearanjamente ALK susțin utilizarea Alecensa la această categorie de pacienți .

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Alectinib și DC ALECENSA 150 mg capsule, pentru indicația „**monoterapie pentru tratamentul adjuvant după rezecția tumorală completă la pacienții adulți cu NSCLC cu status pozitiv pentru ALK, care prezintă risc crescut**



pentru recurență", întrunește criteriile de **adăugare** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, *SUBLISTA C, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.*

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI ALECTINIB și DC Alecensa 150 mg capsule, cu includerea în protocolul terapeutic aferent DCI ALECTINIB (NSCLC, non-small cell lung cancer) aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, a unui grup populațional nou, corespunzător indicației terapeutice : **„Alecensa în monoterapie pentru tratamentul adjuvant după rezecția tumorală completă la pacienții adulți cu NSCLC cu status pozitiv pentru ALK, care prezintă risc crescut pentru recurență ”.**

Referințe bibliografice:

- 1.RCP ALECENSA (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240606162695/anx_162695_ro.pdf)
2. ORDIN emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021 „pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora”, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;
3. ORDIN Nr. 861*) din 23 iulie 2014 „pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac”, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.

Raport finalizat în data de: 12.11.2024

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu