



(20594) ALECENSA, Roche Pharma (Schweiz) AG

Aufnahme und Limitierungsänderung in die Spezialitätenliste (SL) per 1. November 2024

1 Zulassung Swissmedic

ALECENSA wurde von Swissmedic per 13. Juni 2024 mit folgender Indikation zugelassen:

„Befristet zugelassene Indikation

Adjuvante Behandlung von reseziertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom

ALECENSA ist indiziert als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit ALK (anaplastische Lymphomkinase)-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB (Tumor $\geq 4\text{cm}$) bis IIIA (7. Ausgabe UICC/AJCC-Klassifikationssystem) nach vollständiger Tumoresektion (siehe «Klinische Wirksamkeit»).

Ordentlich zugelassene Indikation

Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC

ALECENSA ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positivem NSCLC.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Alectinib ist ein selektiver Hemmer der ALK und RET-Tyrosinkinasen. In nicht-klinischen Studien führte die Hemmung der ALK-Tyrosinkinaseaktivität zu einer Blockierung von nachgeschalteten Signalwegen inklusive STAT 3 und PI3K/AKT und induzierte einen Tumorzelltod (Apoptose).

In nicht-klinischen Untersuchungen zeigte Alectinib *in vitro* und *in vivo* Aktivität gegen Wildtyp- sowie mutante Formen des ALK-Enzyms, inklusive gegen Mutationen, die für die Resistenz gegenüber Crizotinib verantwortlich sind.

Der hauptsächliche Metabolit von Alectinib (M4) weist *in vitro* eine ähnliche Potenz und Aktivität auf (IC₅₀ in enzymatischen Assays von 1.9 nmol/l für Alectinib bzw. 1.2 nmol/l für M4).

Alectinib induzierte in nicht-klinischen Xenograftmodellen an der Maus eine Tumorregrression und verlängerte in Tiermodellen zu intrakraniellen Tumoren das Überleben.

Standard of Care

Lungenkarzinome, die ALK-Rearrangements aufweisen, sind empfindlich gegenüber ALK-TKI. Von Swissmedic sind aktuell die ALK-Inhibitoren XALKORI (Crizotinib), ZYKADIA (Ceritinib), ALUNBRIG (Brigatinib), und LORVIQUA (Lorlatinib) zur Behandlung des ALK+ NSCLC zugelassen und in der SL aufgeführt.

Studie 1 – ALEX

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

Mok T et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Annals of oncology* 31.8 (2020): 1056-1064.

In dieser randomisierten, offenen Phase-III-Studie wurde Alectinib im Vergleich zu Crizotinib bei Patienten mit bislang unbehandeltem, fortgeschrittenem anaplastischem Lymphomkinase (ALK)-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), einschliesslich der Patienten mit asymptomatischer ZNS-Erkrankung, untersucht.

Einschlusskriterien:

- Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnostik von fortgeschrittenem oder rezidivierendem NSCLC (Stadium IIIB, für multimodale Behandlung nicht geeignet) oder metastasiertem (Stadium IV) NSCLC, das nach VENTANA Immunhistochemie (IHC) Test als ALK-positiv beurteilt worden ist.
- Keine vorhergehende systemische Behandlung für fortgeschrittenen oder rezidivierenden NSCLC (Stadium IIIB, für multimodale Behandlung nicht geeignet) oder metastatischen NSCLC (Stadium IV).
- Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen.
- ECOG Performance Status = 0–2.

Ausschlusskriterien:

- Frühere maligne Erkrankung innerhalb der letzten 3 Jahre (mit Ausnahme von kurativ behandeltem Basalzellkarzinom der Haut, endoskopisch reseziertem Frühkarzinom des Gastrointestinaltraktes oder Zervixkarzinom in situ oder einer geheilten Krebserkrankung, die als nicht von Bedeutung für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei der aktuellen NSCLC angesehen wird).
- Gleichzeitige Verabreichung von anderen Krebstherapien als den in dieser Studie verabreichten.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 entweder der Alectinib-Gruppe mit einer Dosierung von 600 mg BID oder der Crizotinib-Gruppe mit einer Dosierung von 250 mg BID zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG Performance- Status (0 oder 1 vs. 2), Rasse (asiatisch vs. nicht-asiatisch) und Vorhandensein oder Fehlen von ZNS-Metastasen zu Studienbeginn.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäss Bewertung durch Prüfer.

Die mittlere Überlebensdauer (d. h. die Zeit von der Randomisierung bis zur letzten Nachuntersuchung) für das von den Prüfern bewertete PFS betrug 37.8 Monate (Bereich 0.5–50.7) mit Alectinib und 23.0 Monate (Bereich 0.3–49.8) mit Crizotinib. Das von den Prüfern bewertete PFS verlängerte sich mit Alectinib im Vergleich zu Crizotinib signifikant (HR 0.43, 95% CI, 0.32–0.58, $p < 0.0001$). Das mediane PFS betrug 34.8 Monate (95% CI, 17.7–NE) in der Alectinib-Gruppe und 10.9 Monate (95% CI, 9.1–12.9) in der Crizotinib-Gruppe.

Die PFS-Vorteile von Alectinib blieben unabhängig davon erhalten, ob zu Studienbeginn ZNS-Metastasen vorhanden waren oder nicht. Bei Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn betrug das mediane PFS 25.4 Monate (95% CI, 9.2–NE) mit Alectinib ($n=64$) und 7.4 Monate (95% CI, 6.6–9.6) mit Crizotinib ($n=58$) (HR 0.37, 95% CI, 0.23–0.58). Bei Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn betrug das mediane PFS 38.6 Monate (95% CI, 22.4–NE) mit Alectinib ($n=88$) und 14.8 Monate (95% CI, 10.8–20.3) mit Crizotinib ($n=93$) (HR 0.46, 95% CI, 0.31–0.68).

Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und die Sicherheit.

Die mediane Nachbeobachtungszeit für das OS betrug 48.2 Monate (Bereich 0.5–62.7) für Alectinib und 23.3 Monate (Bereich 0.3–60.6) für Crizotinib. Insgesamt waren 113 Patienten verstorben (51/152

mit Alectinib gegenüber 62/151 mit Crizotinib). Die OS-Daten sind noch nicht reif, da 37% der Ereignisse erfasst wurden (stratifizierte HR 0.67, 95% CI, 0.46–0.98). Das mediane OS war bei Alectinib nicht bekannt und lag bei Crizotinib bei 57.4 Monaten (95% CI, 34.6–NR). Die 5-Jahres-OS-Rate betrug 62.5% (95% CI, 54.3–70.8) mit Alectinib und 45.5% (95% CI, 33.6–57.4) mit Crizotinib.

Am 29. November 2019 betrug die mediane Behandlungsdauer 28.1 Monate mit Alectinib und 10.8 Monate mit Crizotinib. In beiden Behandlungsgruppen traten bei einem vergleichbaren Anteil der Patienten unerwünschte Ereignisse der Schweregrade 3–5 auf (52.0% Alectinib, 56.3% Crizotinib). Unerwünschte Ereignisse mit Alectinib bzw. Crizotinib, die zu einer Dosisreduktion, einer Dosisunterbrechung oder einem Behandlungsabbruch führten, traten bei 20.4% vs. 19.9%, 26.3% vs. 26.5% und 14.5% vs. 14.6% der Patienten auf.

Studie 2 – ALUR

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* 29.6 (2018): 1409-1416.

Wolf J et al. Final efficacy and safety data, and exploratory molecular profiling from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *ESMO open* 7.1 (2022): 100333.

In dieser randomisierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Alectinib mit Standardchemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem anaplastischem Lymphomkinase (ALK)-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) deren Krankheit unter der Behandlung mit Crizotinib fortgeschritten war oder die eine Unverträglichkeit gegenüber Crizotinib zeigten, verglichen.

Einschlusskriterien:

- Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines fortgeschrittenen oder rezidivierenden (Stadium IIIB, nicht für multimodale Behandlung geeignet) oder metastasierten (Stadium IV) NSCLC, das positiv für ALK war. Die ALK-Positivität wurde durch einen validierten Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungstest oder einen validierten immunhistochemischen Test bestimmt.
- Vorgängige, platin-basierte Chemotherapie (Platin-Doublette) und Progression unter oder Unverträglichkeit von Crizotinib.
- ECOG Performance Status = 0–2.
- Alter \geq 18 Jahre.
- Patienten, welche für ZNS-Metastasen bestrahlt wurden, sind bei stabiler Krankheit und Therapie vor \geq 14 Tagen erlaubt
- Symptomatische ZNS-Metastasen, für die eine Strahlentherapie keine Option war.
- Lebenserwartung von \geq 12 Wochen.

Ausschlusskriterien:

- Frühere maligne Erkrankung innerhalb der letzten 3 Jahre (ausgenommen kurativ behandeltes Basalzellkarzinom der Haut, endoskopisch reseziertes Frühkarzinom des Gastrointestinaltraktes oder Zervixkarzinom in situ).
- Vorherige Behandlung mit einem anderen ALK-Inhibitor als Crizotinib.

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder zweimal täglich 600 mg Alectinib oder eine Chemotherapie (Pemetrexed 500 mg/m² oder Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen, nach Ermessen der Prüfarzte) bis zum Fortschreiten der Krankheit, zum Tod oder zum Rückzug.

Die Randomisierung erfolgte anhand der folgenden Stratifizierungsfaktoren:

ECOG PS (0/1 versus 2); ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja/nein); und bei Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn die Anamnese einer Hirnbestrahlung (ja/nein). Nach Fortschreiten der Krankheit war ein Wechsel von der Chemotherapie zu Alectinib zulässig.

Der primäre Endpunkt war das vom Prüfarzt beurteilte PFS mit Alectinib im Vergleich zu Chemotherapie in der Intention-to-Treat-Population.

Das vom Prüfarzt endgültig beurteilte mediane PFS betrug 10.9 Monate (95% CI, 8.1–15.5 Monate) mit Alectinib gegenüber 1.4 Monaten (95% CI, 1.2–1.6 Monate) mit Chemotherapie; HR 0.20 (95% CI, 0.12–0.33).

Sekundäre Endpunkte waren die vom Prüfarzt beurteilte objektive Ansprechrates (ORR), das Gesamtüberleben (OS) und die Sicherheit.

Die vom Prüfarzt beurteilte ORR war im Alectinib-Arm mit 50.6% signifikant höher als im Chemotherapie-Arm mit 2.5% ($p < 0.001$). Bei Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen zu Beginn war die vom IRC ermittelte ORR des ZNS im Alectinib-Arm ebenfalls signifikant höher mit 66.7% als im Chemotherapie-Arm mit 0% ($p < 0.001$).

Das mediane OS betrug 27.8 Monate [95% CI, 18.2 Monate–NE] mit Alectinib und nicht schätzbar (95% CI, 8.6–NE) mit Chemotherapie. 32 Patienten (86.5%) im Chemotherapie-Arm wechselten bei progressiver Krankheit zu Alectinib.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 10.2 Monate (95% CI, 8.0–13.2 Monate) mit Alectinib und 1.4 Monate (95% CI, 1.3–1.4 Monate) mit Chemotherapie. Im Vergleich zum Chemotherapie-Arm traten im Alectinib-Arm weniger unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-5 (37.7% Alectinib, 43.2% Chemotherapie), behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (59.7% Alectinib, 67.6% Chemotherapie) und unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung (5.2% Alectinib, 10.8% Chemotherapie) oder zu einer Dosisreduktion (7.8% Alectinib, 10.8% Chemotherapie) führten, auf.

Studie 3 – NP28761

Shaw AT et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. The lancet oncology 17.2 (2016): 234-242.

In dieser einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-II-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Alectinib bei Patienten mit anaplastischer Lymphomkinase (ALK)-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) untersucht, deren Krankheit nach vorheriger Crizotinib-Behandlung fortgeschritten war.

Einschlusskriterien:

- Histologisch bestätigter, lokal fortgeschrittener, nicht für eine kurative Therapie geeignetes oder metastasierendes NSCLC).
- ALK-Rearrangement, die durch einen von der Food and Drug Administration zugelassenen Test bestätigt wurde.
- Krankheitsprogression während der Einnahme von Crizotinib.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status von 0–2.
- Messbare Erkrankung gemäss RECIST v1.1.

Ausschlusskriterien:

- Vorherige Therapie mit einem anderen ALK-Inhibitor als Crizotinib.
- Symptomatische und/oder behandlungsbedürftige Hirn- oder leptomeningeale Metastasen.
- Vorgeschichte schwerer Herzfunktionsstörungen.

Die Studienteilnehmer erhielten zweimal täglich 600 mg Alectinib bis zum Auftreten von Progression, Tod oder Studienabbruch.

Der primäre Endpunkt war die Beurteilung der Wirksamkeit anhand der objektiven Gesamtansprechrates (ORR) durch ein zentrales unabhängiges Beurteilungsgremium (IRC) unter Verwendung von RECIST 1.1.

Zum Zeitpunkt der aktualisierten Analyse hatten 35 (52%, 95% CI: 40–65) von 67 Patienten mit messbarer Erkrankung ein objektives Ansprechen nach dem IRC erreicht.

Zu den sekundären Endpunkten gehörten das objektive Ansprechen im ZNS, die Krankheitskontrolle im ZNS (d. h. der Anteil der Patienten mit einem bestätigten vollständigen Ansprechen, teilweisen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung über einen Zeitraum von ≥ 5 Wochen) und das Fortschreiten der Erkrankung im ZNS, die alle von einem separaten IRC nach RECIST bewertet wurden, das Gesamtüberleben (bewertet ab der ersten Alectinib-Dosis bis zum Tod aus beliebiger Ursache), die Sicherheit und das objektive Ansprechen nach Einschätzung des Prüfarztes.

16 Patienten wiesen bei Studienbeginn eine messbare ZNS-Erkrankung gemäss RECIST auf, von denen 11 zuvor eine Strahlentherapie erhalten hatten. Zum Zeitpunkt der aktualisierten Analyse hatten 4 (25%) von 16 Patienten ein vollständiges Ansprechen im ZNS und 8 (50%) ein teilweises Ansprechen auf der Grundlage der IRC-Bewertung erreicht; somit erreichten 75% (95% CI, 48–93) der Patienten ein objektives intrakranielles Ansprechen.

Von 52 Patienten mit messbarer oder nicht messbarer ZNS-Erkrankung bei Studienbeginn erreichten 21 (40%, 95% CI, 27–55) ein objektives Ansprechen, darunter 13 (25%) mit einem kompletten Ansprechen.

Von 35 Patienten, die zum Zeitpunkt der aktualisierten Analyse ein objektives Ansprechen erreichten, betrug die mediane Dauer des Ansprechens 13.5 Monate (95% CI, 6.7 – nicht schätzbar). Das geschätzte mediane progressionsfreie Überleben aller 87 Patienten betrug 8.1 Monate (95% CI, 6.2–12.6).

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes für die aktualisierte Analyse waren 24 Patienten verstorben. Die geschätzte Gesamtüberlebensrate nach 12 Monaten betrug 71% (95% CI, 61–81).

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Verstopfung (31 [36%]), Müdigkeit (29 [33%]), Myalgie (21 [24%]), periphere Ödeme (20 [23%]). Bei 13 (15%) Patienten wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemeldet. Es gab 2 Todesfälle. Dosisreduktionen wurden bei 14 Patienten (16%) und Therapieunterbrüche bei 31 Patienten (36%) vorgenommen. Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses erfolgten bei 2 Patienten. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse der Schweregrade 3 und 4 waren Erhöhungen der Laborwerte, einschliesslich der Kreatinphosphokinase im Blut (7 [8%]), Alanin-Aminotransferase (5 [6%]) und Aspartat-Aminotransferase (4 [5%]).

Nach Einschätzung der Prüfarzte erreichten 44 (51%, 95% CI, 40–61) von 87 Patienten ein objektives Ansprechen.

Studie 4 – NP28673

Ou SHI 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.

In dieser einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-II-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Alectinib, bei Patienten mit Crizotinib-refraktärem, anaplastischem Lymphomkinase (ALK)-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) untersucht.

Einschlusskriterien:

- Lokal fortgeschrittenes AJCC Stadium IIIB; nicht kurativ behandelbar) oder metastasierendes (AJCC Stadium IV) nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC).
- Histologisch bestätigtes, fortgeschrittenes NSCLC mit einem ALK-Rearrangement, der zuvor durch einen von der US-amerikanischen Food and Drug Administration zugelassenen Test bestätigt wurde.
- Krankheitsprogression während der Einnahme von Crizotinib gemäss RECIST 1.1
- Alter ≥ 18 Jahre.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status von 0–2.
- Patienten mit stabilen (≥ 2 Wochen) behandelten Hirn- und/oder leptomeningealen Metastasen oder asymptomatischen (≥ 2 Wochen) unbehandelten Hirn- und/oder leptomeningealen Metastasen durften teilnehmen.

- Zwischen der letzten Dosis Crizotinib und der ersten Dosis Alectinib war eine mindestens 7-tägige Auswaschphase erforderlich.

Ausschlusskriterien:

- Einnahme von anderen anaplastischen Lymphomkinase-Inhibitoren (ALK) zusätzlich zu Crizotinib.
- Einnahme einer zytotoxischen Chemotherapie bei ALK-positivem NSCLC innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. Patienten, die Crizotinib oder andere Tyrosinkinase-Inhibitoren erhalten haben, müssen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung eine mindestens einwöchige Auswaschphase einhalten.
- Eine frühere maligne Erkrankung innerhalb der letzten 3 Jahre (ausser kurativ behandeltes Basalzellkarzinom der Haut, endoskopisch reseziertes Frühkarzinom des Gastrointestinaltraktes, Zervixkarzinom in situ oder ein anderer geheilter Krebs, der keinen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (PFS) oder das Gesamtüberleben (OS) des aktuellen NSCLC hat).
- Aktive oder unkontrollierte Infektionskrankheiten, die eine Behandlung erfordern.

Die Patienten erhielten zweimal täglich 600 mg Alectinib und wurden weiterbehandelt, bis zu einer Progression der Krankheit, inakzeptabler Toxizität oder zum Rückzug kam.

Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR) bewertet durch ein unabhängiges Prüfungskomitee (IRC) bei allen auswertbaren Patienten und bei Patienten, die zuvor mit einer Chemotherapie behandelt wurden.

Bei der auswertbaren Population (n=122) betrug die ORR 50% (95% CI, 41%–59%) beim aktualisierten Cut-off. Bei den 96 Patienten, die zuvor eine Chemotherapie erhalten hatten, betrug die ORR 45% (95% CI, 35%–55%) zum aktualisierten Stichtag.

Sekundäre Endpunkte waren die Ansprechdauer (DOR) und das progressionsfreie Überleben (PFS).

Bei den 61 Patienten mit partiellem Ansprechen betrug die mediane DOR nach IRC 11.2 Monate (95% CI, 9.6 Monate bis nicht erreicht), und nur 20 Patienten (33%) hatten ein Ereignis (progressive Erkrankung, n=16; Tod, n=4). Insgesamt betrug das mediane progressionsfreie Überleben 8.9 Monate (95% CI, 5.6–11.3), und 80 (58%) der 138 behandelten Patienten hatten zum Zeitpunkt der Analyse ein Ereignis im PFS. Bei den 28 Patienten, die zuvor noch keine Chemotherapie erhalten hatten, betrug das mediane PFS 13.0 Monate (95% CI, 5.5 Monate bis nicht erreicht). Zum Zeitpunkt des primären Daten-Cutoffs waren 24 der 138 Patienten verstorben und die 6-monatige ereignisfreie Rate betrug 87% (95% CI, 81%–92%).

Sicherheit / Verträglichkeit

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen ($\geq 20\%$) in allen klinischen Studien waren Obstipation (38.6%), Myalgie (34.9%; einschliesslich Myalgie, Arthralgie und muskuloskeletale Schmerzen), Ödeme (28.5%; einschliesslich peripheres Ödem, generalisiertes Ödem, Augenlidödeme, periorbitales Ödem, Gesichtsoedem, lokalisiertes Ödem und periphere Schwellung und Schwellung von Gesicht, Lippen, Gelenken und Augenlidern), erhöhtes Bilirubin (25.1%; einschliesslich Anstieg des Bilirubins im Serum, Hyperbilirubinämie, Anstieg des konjugierten Bilirubins und Anstieg des unkonjugierten Bilirubins), erhöhte AST (22.7%), Anämie (22.3%; einschliesslich Anämie, normochromer normozytärer Anämie, verminderter Hämoglobinkonzentration und Fällen mit Anzeichen auf hämolytische Anämie), erhöhte ALT (20.1%) und Ausschlag (20.1%; einschliesslich Ausschlag, makulopapulärer Ausschlag, Dermatitis acneiformis, Erythem, generalisierter Ausschlag, papulärer Ausschlag, pruritischer Ausschlag, makulärer Ausschlag, exfoliativer Ausschlag und erythematöser Ausschlag). Das Sicherheitsprofil von ALECENSA war in den klinischen Studien BO40336, BO28984, NP28761, NP28673 im Allgemeinen übereinstimmend, mit Ausnahme einer häufigeren Meldung hepatobiliärer AST-, ALT- und Bilirubin-Erhöhungen jeglichen Grades, jedoch nicht von Grad 3–4 (41% vs. 17%, 34% vs. 16% bzw. 39% vs. 21% für AST-, ALT- und Gesamtbilirubin-Erhöhungen in BO40336 vs. BO28984, NP28761, NP28673), sowie von CPK-Erhöhungen (43% vs. 12%) in der klinischen Phase-III-Studie mit adjuvanter Behandlung von reseziertem NSCLC (BO40336) im Vergleich zu den klinischen Studien im Setting mit Metastasen (BO28984, NP28761, NP28673).

Medizinische Leitlinien

Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up (2023)

First-line treatment

Crizotinib, the first-in-class ALK TKI improved outcomes (PFS, ORR and quality of life) compared with platinum-based ChT for the initial treatment of patients with newly diagnosed ALK-rearranged NSCLC in the phase III PROFILE 1014 trial, establishing first-line ALK TKIs as standard of care (SoC).

Ceritinib, a second-generation ALK TKI, was also superior to ChT in the first-line setting. Newer generation ALK TKIs, however, have been shown in phase III RCTs to be superior to crizotinib in the first-line setting, including alectinib, brigatinib, ensartinib (not EMA approved) and lorlatinib. Alectinib, brigatinib and lorlatinib are preferred for initial treatment.

Progression on crizotinib

For patients who have had initial therapy with crizotinib, treatment with newer-generation inhibitors has shown efficacy intracranially and extracranially.

The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 6.2024

Alectinib wird sowohl in der Erstlinientherapie (als «preferred» gekennzeichnet), sowie nach Crizotinib-Versagen empfohlen.

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Version 3.0 – März 2024

Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie die Therapie mit einem zugelassenen ZNS-wirksamen ALK-Inhibitor (bevorzugt Alectinib, Brigatinib oder Lorlatinib) angeboten werden.

Bei akquirierter Resistenz auf einen ALK-Inhibitor sollte eine umfassende Resistenztestung erfolgen. Das Ergebnis der Resistenztestung sollte bei der Auswahl des nachfolgenden ALK-Inhibitors berücksichtigt werden.

ALK-Inhibitoren der zweiten oder dritten Generation sollen ALK-positiven NSCLC-Patienten im Stadium IV bei Crizotinib-Versagen angeboten werden.

Bei NSCLC im Stadium IV mit akquirierter ALK-TKI-Resistenz sollte vor Wechsel der Systemtherapie eine Gewebebiopsie und/oder eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.

UpToDate - Anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (2023)

Preferred options — For those with newly diagnosed, ALK-positive NSCLC, we recommend a next-generation ALK inhibitor as first-line treatment rather than crizotinib. In choosing between second-generation inhibitors, we suggest alectinib, given the benefit of longer-term follow-up of clinical trials with this agent compared with others.

However, direct comparisons between second-generation inhibitors have not been performed, and as such, we recognize brigatinib or lorlatinib are other acceptable front-line options.

Onkopedia: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) (November 2022)

Für die Erstlinientherapie von Pat. mit aktivierenden ALK-Translokationen stehen 5 zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Verfügung. Empfohlen wird der Einsatz eines Zweit- oder Drittgenerations-TKI in der Erstlinientherapie, siehe Abbildung 6. Hinsichtlich der Auswahl der TKI sollten die Toxizität, das PFÜ und die ZNS-Aktivität berücksichtigt werden. Ergebnisse direkter Vergleiche von Zweit- und Drittgenerations-TKI liegen bisher nicht vor. Metaanalysen geben Hinweise auf unterschiedliche Wirksamkeit, insbesondere auch bei ZNS-Metastasen, und auf Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum.

Die Wahl der Zweitlinientherapie ist abhängig von der Erstlinientherapie und wird auch durch den Nachweis von sekundären Resistenzmutationen im ALK Gen beeinflusst. Bei Progress unter einem ALK-Inhibitor kann der Resistenzmechanismus durch eine Gewebe-Rebiopsie bzw. durch eine Liquid Biopsy untersucht werden, sofern dies mit vertretbarer Morbidität durchführbar ist. Bei negativer Liquid Biopsy sollte eine Gewebeentnahme erfolgen. Die Gewebe-Rebiopsie sollte an einer progredienten und für den Pat. relevanten Manifestation durchgeführt werden.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Für die Erstlinienbehandlung liegt eine direktvergleichende Studie von Alectinib vs. Crizotinib vor.

Unter Alectinib wurde im Vergleich zu Chemotherapie eine signifikante Verlängerung des medianen PFS beobachtet (10.9 Monate vs. 1.4 Monate; HR 0.20, 95% CI, 0.12–0.33, $p < 0.001$).

Cameron LB et al. Targeted therapy for advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer. The Cochrane database of systematic reviews vol. 1,1 CD013453.

Next-generation ALK inhibitors including alectinib, brigatinib, and lorlatinib are the preferred first systemic treatment for individuals with advanced ALK-rearranged NSCLC. Further trials are ongoing including investigation of first-line ensartinib. Next-generation inhibitors have not been compared to each other, and it is unknown which should be used first and what subsequent treatment sequence is optimal.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Erstlinienbehandlung

Unter Alectinib wurde im Vergleich zu Crizotinib eine signifikante Verlängerung des medianen PFS beobachtet (34.8 Monate vs. 10.9 Monate; HR 0.43, 95% CI, 0.32–0.58, $p < 0.0001$). Die aufdatierten OS-Daten bleiben mit 37% der erfassten Ereignisse unreif. Das mediane OS wurde mit Alectinib noch nicht erreicht im Vergleich zu 57.4 Monaten mit Crizotinib (stratifizierte HR 0.67, 95% CI, 0.46–0.98; $p = 0.0376$).

Zweit- oder Drittlinienbehandlung

Die finalen Daten der ALUR-Studie bestätigten die Ergebnisse der primären Analyse und zeigten eine überlegene Wirksamkeit von Alectinib gegenüber Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die zuvor Crizotinib und Chemotherapie erhalten hatten: Das mediane PFS betrug 10.9 Monate mit Alectinib gegenüber 1.4 Monaten mit Chemotherapie.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Die empfohlene Dosis von ALECENSA beträgt 600 mg (vier Kapseln zu je 150 mg) in oraler Verabreichung zweimal täglich (tägliche Gesamtdosis 1200 mg). ALECENSA ist in einer 28-Tagespackung mit 224 Hartkapseln erhältlich.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA (12.10.2017)

The data from the primary analysis of the ALEX study showed superiority of alectinib over crizotinib in treatment-naïve patients with advanced or recurrent (Stage IIIB not amenable for multimodality treatment) or metastatic (Stage IV) NSCLC in terms of progression-free survival and lower toxicity despite the longer exposure. The indication wording states that alectinib is indicated in patients with advanced disease which in clinical practice is equivalent to patients with either locally advanced disease not amenable for surgery or patients with metastatic (Stage IV) disease. The wording is from a clinical perspective considered appropriate.

EMA (15.12.2016)

Benefit-risk is considered positive.

Beurteilung ausländischer Institute

G-BA (21.06.2018)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Alectinib wie folgt bewertet:
Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

NICE (08.08.2018)

- 1.1 *Alectinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for untreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) in adults. It is recommended only if the company provides alectinib according to the commercial arrangement.*

Why the committee made these recommendations

People with untreated ALK-positive advanced NSCLC are usually offered crizotinib. The main evidence for alectinib comes from an ongoing clinical trial. This suggests that alectinib is more effective than crizotinib in delaying disease progression, including in the central nervous system. There is not enough evidence to tell how long alectinib prolongs life compared with crizotinib. There is uncertainty about how treatments after disease progression affect people's quality and length of life. But using the most plausible assumptions and with the commercial arrangement, the cost-effectiveness estimates for alectinib compared with crizotinib are within the range NICE normally considers acceptable. Therefore, alectinib is recommended for untreated advanced ALK-positive NSCLC.

SMC (06.07.2018)

ADVICE: following a full submission assessed under the orphan medicine process **alectinib (ALECENSA®)** is accepted for use within NHS Scotland.

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).

Alectinib, compared with another tyrosine kinase inhibitor, significantly improved progression-free survival in treatment-naïve adults with advanced or recurrent ALK-positive NSCLC.

This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of alectinib. This advice is contingent upon the continuing availability of the PAS in NHS Scotland or a list price that is equivalent or lower.

NCPE (15.01.2019)

The NCPE recommends that alectinib for the first line treatment of ALK positive advanced NSCLC not be considered for reimbursement unless cost effectiveness can be improved relative to existing treatments. This recommendation should be considered while also having regard to the criteria specified in the Health (Pricing and Supply of Medical Goods) Act 2013

HAS (30.05.2018)

- *Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une affection grave qui engage le pronostic vital.*
 - *Il s'agit d'un traitement spécifique du CBNPC ALK+ à visée curative.*
 - *Le rapport efficacité/effets indésirables est important.*
 - *Il existe des alternatives médicamenteuses.*
 - *Il s'agit d'un traitement de première ligne.*
 - *Intérêt de santé publique :*
- Compte tenu :*
- *de la prévalence du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique,*
 - *de sa gravité,*
 - *des données cliniques disponibles issues d'une étude comparative ayant démontré un gain en survie sans progression sans possibilité de tirer de conclusion sur la survie globale compte tenu de la méthodologie suivie,*
 - *de l'absence de conclusion possible sur les données de qualité de vie,*
 - *de la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique qui est considérée comme acceptable,*

- la Commission considère qu'ALECENSA n'est pas susceptible d'avoir d'impact sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ALECENSA est important dans l'extension d'indication d'AMM « ALECENSA est indiqué, en monothérapie, en première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif). »

[...]

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité d'ALECENSA versus crizotinib, comparateur cliniquement pertinent, en termes de survie sans progression et de risque de progression cérébrale,
- mais sans possibilité de conclure sur la survie globale en raison de la méthodologie suivie (survie globale positionnée dans l'analyse hiérarchisée en 4^e critère secondaire après la réponse objective qui est non significative),

la commission de la Transparence considère qu'ALECENSA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au crizotinib dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement ALK.

G-BA (19.10.2017)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Alectinib wie folgt bewertet:

a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt:

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed vor.

b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt:

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

SMC (07.04.2017)

ADVICE: in the absence of a submission from the holder of the marketing authorisation **alectinib hydrochloride (ALECENSA®)** is not recommended for use within NHS Scotland.

Indication under review: As monotherapy for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase positive advanced non-small cell lung cancer previously treated with crizotinib.

The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this indication. As a result we cannot recommend its use within NHSScotland.

NCPE (27.02.2017)

Full pharmacoeconomic evaluation recommended at the submitted price.

HAS (13.12.2017)

- Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un traitement spécifique du CBNPC avec réarrangement d'ALK à visée curative. Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- Il s'agit d'un traitement indiqué chez les patients préalablement traités par crizotinib.

- Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la pathologie et sa faible incidence,
- du besoin médical qui est considéré comme partiellement couvert,
- de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie par rapport à une monochimiothérapie (docétaxel ou pemetrexed),
- d'un impact sur l'organisation du système de soins (hospitalisations évitées, transfert de prise en charge en consultations), qui n'est pas documenté, au même titre que les chimiothérapies orales,

ALECENSA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ALECENSA est important dans l'indication de l'AMM « en monothérapie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib. »

[...]

Compte tenu :

- d'une démonstration d'un gain en survie sans progression,
- sans impact démontré sur la survie globale ou la qualité de vie par rapport à une monochimiothérapie (docétaxel ou pemetrexed),

la Commission considère qu'ALECENSA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.

Medizinischer Bedarf

Die drei Hauptgründe für eine Progression unter einer Crizotinib-Behandlung sind: Entwicklung von Resistenzmutationen, Aktivierung alternativer Wege, beispielsweise des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR), und die Entwicklung von ZNS-Metastasen. Die Bildung von ZNS-Metastasen ist der häufigste Grund für ein Fortschreiten der Erkrankung und geht mit einer signifikant verschlechterten Prognose sowie einer verkürzten Lebenserwartung einher. Darüber hinaus ist bekannt, dass Crizotinib trotz seines Nutzens mit signifikanter Toxizität assoziiert ist. Daher besteht in dieser Patientenpopulation nach wie vor, ein medizinischer Bedarf an Therapien, die einen besseren klinischen Nutzen (einschliesslich ZNS-Aktivität) und eine bessere Verträglichkeit bieten.

Trotz der Verfügbarkeit wirksamer ALK-TKI der zweiten Generation stellen ZNS-Metastasen und die Entwicklung von Resistenzen aufgrund von ALK-Mutationen nach wie vor erhebliche Hindernisse bei der Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC dar. ALECENSA ist eine weitere Therapieoption in der Wirkstoffklasse der TKI für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positivem NSCLC

Crizotinib (XALKORI) ist für die Erstlinientherapie bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC kassenzulässig. Leider erleidet die Mehrzahl der Patienten im ersten Behandlungsjahr aufgrund erworbener Resistenzmechanismen einen Progress. ZNS-Metastasen manifestieren sich bei ALK+ NSCLC mit höherer Prävalenz als bei anderen Subtypen des Lungenkarzinoms. Nach Progress unter Crizotinib weisen 60–69% der Patienten ZNS- (insbesondere Hirn-)Metastasen auf. Die Behandlung von Hirnmetastasen ist meist wesentlich komplexer und beansprucht somit zusätzliche Ressourcen des Gesundheitssystems. Der medizinische Bedarf für sequenzielle Therapieoptionen für diese Patienten ist deshalb weiterhin hoch.

Trotz der Verfügbarkeit wirksamer ALK-TKI der zweiten Generation stellen ZNS-Metastasen und die Entwicklung von Resistenzen aufgrund von ALK-Mutationen nach wie vor erhebliche Hindernisse bei der Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC dar. ALECENSA ist eine weitere Therapieoption in der Wirkstoffklasse der TKI für die Zweit- und Drittlinienbehandlung nach Progression unter vorheriger Behandlung mit Crizotinib.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

ALECENSA ist eine effektive Therapieoption für Patienten mit ALK-positivem NSCLC. Die erforderliche Packung und Dosisstärke sind vorhanden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Nebenindikation (Zweit- oder Drittlinienbehandlung NSCLC ALK+) für ALECENSA/150 mg/240 Stk.:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	Kosten 28d
LORVIQUA (Lorlatinib)	30 Tabletten, 100 mg	Fr. 4'711.40	100 mg/d	Fr. 4'397.31
ZYKADIA (Ceritinib)	84 Filmtabletten, 150 mg	Fr. 4'003.77	450 mg/d	Fr. 4'003.77
TQV-Niveau				Fr. 4'200.54
TQV-Preis (FAP)				Fr. 4'200.54

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation (Erstlinienbehandlung NSCLC ALK+) für ALECENSA/150 mg/240 Stk.:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	Kosten 28d
LORVIQUA (Lorlatinib)	30 Tabletten, 100 mg	Fr. 4'711.40	100 mg/d	Fr. 4'397.31
XALKORI (Crizotinib)	60 Kapseln, 250 mg	Fr. 4'645.48	500 mg/d	Fr. 4'552.57
ZYKADIA (Ceritinib)	84 Filmtabletten, 150 mg	Fr. 4'003.77	450 mg/d	Fr. 4'003.77
TQV-Niveau				Fr. 4'317.88
TQV-Preis (FAP)				Fr. 4'317.88

- mit einem Innovationszuschlag von 5 Prozent auf XALKORI,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 3. Oktober 2024, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.96/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1287/DKK und Fr. 0.0834/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Kaps 150 mg 224 Stk	Fr. 4'408.36

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet für die Preisbestimmung der Hauptindikation. Mit einem TQV in der Hauptindikation 1L von FAP Fr. 4'317.88 ergibt sich somit ein FAP von Fr. 4'363.12 in der Hauptindikation.
- mit einer Gewichtung der wirtschaftlichen Preise im Verhältnis der Patientenzahl der verschiedenen Therapielinien pro Jahr und unter Berücksichtigung des APV-Preises von Fr. 4'408.36 und den TQV Preisen.
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Kaps 150 mg 224 Stk	Fr. 4344.43	Fr. 4741.25

- mit einer Limitierung:
„Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC
Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.
ALECENSA wird vergütet 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 abubrechen.“,
- ohne Auflagen.