



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BRIGATINIBUM

**INDICAȚIE:** *monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar non-microcelular (CPNMC) avansat, pozitiv pentru ALK, tratați anterior cu crizotinib*

Data depunerii dosarului

09.03.2021

Numărul dosarului

5116

**PUNCTAJ: 62 de puncte**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Brigatinibum

1.2.1. DC: Alunbrig 30 mg comprimate filmate

1.2.2. DC: Alunbrig 90 mg comprimate filmate

1.2.3. DC: Alunbrig 180 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L01XE43

1.4 Data eliberării APP: 15.06.2011

1.5. Deținătorul de APP: Takeda Pharma A/S Danemarca

1.6. Tip DCI: noua

1.7. Forma farmaceutică: concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrații	30 mg, 90 mg, 180 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	
Alunbrig 30 mg	Cutie cu blist. Aclar/AI x 56 comprimate filmate
Alunbrig 90 mg	Cutie cu blist. Aclar/AI x 7 comprimate filmate
Alunbrig 90 mg	Cutie cu blist. Aclar/AI x 28 comprimate filmate
Alunbrig 180 mg	Cutie cu blist. Aclar x 28 comprimate filmate

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165 /2020 actualizat :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj - pentru Alunbrig 30 mg (cutie x 56 compr. film.)	14.067,15 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj - pentru Alunbrig 90 mg (cutie x 7 compr.)	5.815,34 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj - pentru Alunbrig 90 mg (cutie x 28 compr.)	21.065,31 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj - pentru Alunbrig 180 mg (cutie x 28 compr.)	28.063,46 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj - pentru Alunbrig 90 mg + 180 mg (7x90mg+21x180mg)	19.243,55 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Alunbrig 30 mg	251,20 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj - pentru Alunbrig 90 mg (cutie x7 compr.)	
Prețul cu amănuntul pe ambalaj - pentru Alunbrig 90 mg (cutie x28 compr.)	
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Alunbrig 180 mg	1.002,26 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Alunbrig 90 mg + 180 mg (7x90mg+21x180mg)	687,26 lei



1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Alunbrig:

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Alunbrig este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu CPNMC avansat, pozitiv pentru ALK, tratați anterior cu crizotinib.	90 mg o dată pe zi în primele 7 zile, apoi 180 mg o dată pe zi.	Tratament cronic

**Grupe speciale de pacienți**

**Vârstnici**

*Datele limitate privind siguranța și eficacitatea Alunbrig la pacienții cu vârsta 65 ani și peste sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Nu sunt disponibile date privind pacienții cu vârsta peste 85 ani.*

**Insuficiență hepatică**

*Nu este necesară ajustarea dozei de Alunbrig la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) sau cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh). La pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) se recomandă o doză inițială redusă de 60 mg o dată pe zi în primele 7 zile, urmată de o doză de 120 mg o dată pe zi.*

**Insuficiență renală**

*Nu este necesară ajustarea dozei de Alunbrig la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (rata de filtrare glomerulară estimată (RFGe)  $\geq 30$  ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe  $< 30$  ml/min) se recomandă o doză inițială redusă de 60 mg o dată pe zi în primele 7 zile, urmată de o doză de 90 mg o dată pe zi. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea simptomelor respiratorii noi sau agravate ce pot indica BPI/pneumonită (de exemplu dispnee, tuse etc.), mai ales în prima săptămână.*

**Copii și adolescenți**

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

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014, 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, în Metodologia de evaluare a tehnologiilor medicale privind includerea 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 a medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor noi, precum și privind extinderea indicațiilor medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor compensate, la punctul 18 se menționează: « Cererile și documentațiile extinse primite sunt analizate în ordinea priorității, pe baza următoarelor criterii de prioritizare: 1. medicamente care au trecut printr-un proces de evaluare anterior, încheiat cu o decizie de neinclusiune, ca urmare a neîndeplinirii a maximum două criterii, decizia fiind necontestată sau nu a fost modificată ca urmare a soluționării contestației, pentru care DAPP prezintă elemente care întrunesc un punctaj mai favorabil conform prezentei anexe ».

### 3. EVALUARI HTA INTERNAȚIONALE

#### 3.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a evaluat medicamentul Alunbrig pentru indicația menționată la punctul 1.9. Raportul de evaluare elaborat de către Comisia de Transparență din Franța a fost publicat la data de 23 octombrie 2019.

Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Alunbrig este **scăzut** în indicația: „monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu CPNMC avansat, pozitiv pentru ALK, tratați anterior cu crizotinib”.

#### 3.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Regatul Unit a publicat pe site-ul oficial la data de 20 martie 2019 raportul de evaluare a medicamentului brigatinibum (TA 571) cu indicația „monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu CPNMC avansat, pozitiv pentru ALK, tratați anterior cu crizotinib”. Conform acestui raport, medicamentul **este recomandat ca opțiune terapeutică** dacă este asigurat un discount de către companie, inclus în schema de acces a pacienților la tratamente.

Pacienții cu cancer pulmonar non-microcelular (CPNMC) avansat, pozitiv pentru ALK care au fost tratați cu crizotinib li se oferă în prezent ceritinib drept următorul tratament.

Dovezile clinice bazate pe comparații indirecte ale studiilor sugerează că persoanele tratate cu brigatinib trăiesc mai mult decât cele tratate cu ceritinib și că trăiesc mai mult înainte ca starea lor să se agraveze. Brigatinib poate fi mai eficient pentru metastazele cerebrale și mai bine tolerat decât tratamentele existente.

Estimările cost-eficiență sunt incerte, datorită faptului că beneficiul tratamentului brigatinib continuă după întreruperea tratamentului. Cele mai plauzibile estimări pentru brigatinib în comparație cu ceritinib sunt în jurul valorii mai mari a ceea ce NICE consideră în mod normal acceptabil pentru un tratament de sfârșit de viață. Însă populația eligibilă pentru brigatinib este mică și va scădea, deoarece crizotinib nu mai este considerat tratament de primă linie pentru CPNMC ALK pozitiv.

Ținând cont de aceste circumstanțe, brigatinib este recomandat pentru CPNMC avansat pozitiv ALK la adulții care au fost tratați cu crizotinib.

### 3.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Autoritatea competentă din Scoția **nu a publicat raportul de evaluare** a medicamentului brigatinibum cu indicația monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu CPNMC avansat, pozitiv pentru ALK, tratați anterior cu crizotinib.

#### 3.4.1. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG/ G-BA

Pe site-ul Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWIG) din Germania este publicat raportul de evaluare a medicamentului Brigatinibum cu indicația *în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu CPNMC avansat, pozitiv pentru ALK, tratați anterior cu crizotinib.*

Conform rezoluției privind evaluarea medicamentului Brigatinibum, având indicația menționată la punctul 1.9, emisă de către Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWIG) din Germania în data de 11 aprilie 2019, administrarea Brigatinibum **nu aduce nici un indiciu al unui beneficiu terapeutic suplimentar** oferit de către tehnologia evaluată față de terapia comparatoare adecvată reprezentată de ceritinib.

Comitetul Federal german decide existența sau nu, a beneficiului terapeutic Brigatinibum.

### 3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat că medicamentul cu DCI Brigatinibum este rambursat în **15** state membre ale Uniunii Europene: Austria, Bulgaria, Croația, Danemarca, Franța, Finlanda, Germania, Irlanda, Italia, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Slovenia, Slovacia, Suedia.

### 4. COSTURILE TERAPIEI

Medicamentele comparatoare propuse de către aplicant sunt DCI Alectinib respectiv DC Alecensa și DCI Ceritinib respectiv DC Zykadia, Îndeplinind criteriile comparatorului din O. 861/2014 actualizat.

- DCI Ceritinibum introdus prin O. nr. 1.801/1.113/2019 de la data de 5 decembrie 2019, este rambursat pentru indicația: „ *monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule non-mici, în stadiu avansat (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK), tratați anterior cu crizotinib,*”
- DCI Alectinib introdus prin O. nr. 866/649/2020 de la data de 1 iunie 2020, este rambursat în regim condiționat pentru indicația: „ *monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib,*”



Criteriile de includere în tratamentul cu fiecare dintre cele 2 DCI, precum și criteriile de excludere din tratament sunt menționate în O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare. Acestea sunt redate în tabelul următor:

**Tabel 1: Alternative terapeutice rambursate**

DCI	Ceritinibum Rambursat începând din 2019	Alectinib Rambursat începând din 2020
<b>Criterii de includere în tratament</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vârsta peste 18 ani</li> <li>Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1 sau 2</li> <li>Diagnostic histologic de carcinom fără celulă mică al plămânului, aflat în stadiu evolutiv metastatic.</li> <li>Rearanjamente ale genei ALK demonstrate prin test acreditat efectuat la un laborator cu experiență</li> <li>Tratament anterior cu crizotinib pentru boala metastatică</li> <li>Este permisă utilizarea anterioară a chimioterapiei antineoplazice (dar nu obligatorie!)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>vârsta <math>\geq 18</math> ani,</li> <li>neoplasm bronho-pulmonar altul decât cu celule mici, confirmat histopatologic, cu mutație ALK pozitivă, stadiul III B sau IV.</li> <li>status de performanță ECOG - 0, 1 sau 2</li> <li>funcție hematologică, renală și hepatică adecvate în opinia medicului curant).</li> </ul>
<b>Criterii de excludere din tratament</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiență hepatică moderată sau severă</li> <li>Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți</li> <li>Absența rearanjamentelor genei ALK.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacienții cu status de performanță <math>&gt; 2</math></li> <li>hipersensibilitate la substanța de bază sau excipienți</li> </ul>

Reamintim contraindicațiile prevăzute în RCP pentru fiecare dintre cele 2 terapii.

DCI (DC)	Contraindicații menționate în RCP
<b>Ceritinibum (Zykadia 150 mg capsule)</b>	• Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
<b>Alectinib (Alecensa 150 mg capsule)</b>	• Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Conform OMS 861/2014 modificat și completat prin OMS 1353/2020, comparator - un medicament aferent unei DCI care se află 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, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs



compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată.

Conform RCP Zykadia, doza recomandată este 450 mg administrată oral, zilnic, împreună cu alimente, în același moment al zilei.

Conform O.M.S. nr. 1165/2020 medicamentul Zykadia 150 mg capsule este condiționat în cutie cu blist. PVC/PCTFE/AI x 90 caps, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 13.824,33 lei. Costul anual al tratamentului cu Zykadia este **168.192 lei** (153,6x3x365).

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

Conform O.M.S. nr. 1165/2020 actualizat, valabil la data depunerii dosarului, medicamentul Alecensa este condiționat în cutie cu 224 capsule având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 27.507,67 lei. **Costul anual al tratamentului cu Alecensa este 358.582,12 lei** (365 x8 x 27.507,67/224).

**Costul terapiei cu Alecensa pentru o perioadă de trei ani calendaristici este 1.075.746,36 lei.**

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, medicamentul cu DCI Alectinib este listat cu adnotarea specifică contractelor cost-volum.

Conform RCP Alunbrig, doza inițială recomandată de Alunbrig este 90 mg o dată pe zi în primele 7 zile, apoi 180 mg o dată pe zi.

**Costul terapiei cu Alunbrig pentru o perioadă de trei ani calendaristici este 1.088.661,82 lei** [19.243,55+ [(337 + 365x2) x 28.063,46/28]}.

Prin urmare, impactul bugatar produs de noua terapie este neutru, respectiv + 1,2%.

Întrucât există mai multe concentrații ale medicamentului Alunbrig s-a luat în considerare în efectuarea calculului costurilor terapiei inițierea tratamentului cu Alunbrig 90 mg + 180 mg (7x90mg+21x180mg), urmată de administrarea unei doze de 180 mg formată dintr-un comprimat de 180 mg.

Pentru situațiile în care se impune reducerea dozelor, conform RCP, s-au luat în calcul comprimatele de concentrații 30 mg respectiv 90 mg (cu excepția perioadei de inițiere a tratamentului).



#### 4. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
1.1 HAS – Beneficiu terapeutic scăzut	7
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.1. NICE - este recomandat ca opțiune terapeutică SMC - nu a publicat raportul de evaluare	15
2.2. IQWIG/G-BA – fără beneficiu terapeutic suplimentar	0
<b>3. Statutul de compensare în statele membre ale UE pentru DCI Brigatinibum 15 de state membre ale UE rambursează acest medicament</b>	25
<b>4. Costurile terapiei</b>	
Impactul bugetar neutru	15
<b>TOTAL</b>	<b>62 puncte</b>

#### 5. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Brigatinibum** indicat în „*monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar non-microcelular (CPNMC) avansat, pozitiv pentru ALK, tratați anterior cu crizotinib,*” întruneste punctajul de **inclusiune condiționată** 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.*

#### 6. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru DCI Brigatinibum indicat în „*monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar non-microcelular (CPNMC) avansat, pozitiv pentru ALK, tratați anterior cu crizotinib*” cu mențiunea că, comprimatele de 30 mg respectiv 90 mg (cu excepția dozei de inițiere) vor fi folosite doar în situațiile de reducere a dozelor recomandate în Rezumatul caracteristicilor produsului Alunbrig.

Raport finalizat în data de: 13.09.2021

**Director DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**