



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BRIGATINIBUM

INDICAȚIE: *monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar non-microcelular (CPNMC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor de ALK*

Data depunerii dosarului

09.03.2021

Numărul dosarului

5117

PUNCTAJ 70 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 primei autorizări: 01 Aprilie 2020

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

1.6. Tip DCI: nouă

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 pentru Alunbrig 30 mg comprimate filmate	cutie cu blist. Aclar/ Al x 56 compr. film.
Mărimea ambalajului pentru Alunbrig 90 mg comprimate filmate	cutie cu blist. Aclar/ Al x 7 compr. film. cutie cu blist. Aclar/ Al x 28 compr. film.
Mărimea ambalajului pentru Alunbrig 180 mg comprimate filmate	cutie cu blist. Aclar/ Al x 28 compr. film.

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020, actualizat, cu ultima completare din data de 20.10.2021

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Alunbrig 30 mg comprimate filmate	14.067,15 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	251,199 lei

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Alunbrig 90 mg comprimate filmate	5.815,34 lei (cutie cu blist. Aclar/ Al x 7 compr. film.)
	21.065,31 lei (cutie cu blist. Aclar/ Al x 28 compr. film.)
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	830,76 lei (cutie cu blist. Aclar/ Al x 7 compr. film.)
	752,33 lei (cutie cu blist. Aclar/ Al x 28 compr. film.)

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Alunbrig 180 mg comprimate filmate	28.063,46 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	1.002,26 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Alunbrig 30 mg comprimate filmate, Alunbrig 90 mg comprimate filmate și Alunbrig 180 mg comprimate filmate

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Alunbrig este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar non-microcelular (CPNMC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor de ALK.	Doza inițială recomandată de Alunbrig este 90 mg o dată pe zi în primele 7 zile, apoi 180 mg o dată pe zi.	Nu este menționată durata medie a tratamentului. Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă beneficii clinice.

Alte informații din RCP Alunbrig 30 mg comprimate filmate, Alunbrig 90 mg comprimate filmate și Alunbrig 180 mg comprimate filmate

Statusul CPNMC pozitiv pentru ALK trebuie să fie cunoscut înainte de inițierea tratamentului cu Alunbrig. Este necesară efectuarea unei analize ALK validate pentru selectarea pacienților cu CPNMC pozitiv pentru ALK. Evaluarea pentru CPNMC pozitiv pentru ALK trebuie efectuată de către laboratoare cu competență demonstrată în tehnologia specifică utilizată.

Dacă administrarea Alunbrig este întreruptă timp de 14 zile sau mai mult, din alte motive decât reacții adverse, tratamentul trebuie reluat la doza de 90 mg o dată pe zi și menținut timp de 7 zile înainte de creșterea dozei până la doza tolerată anterior.

Dacă o doză este omisă sau apar vărsăturile după administrarea unei doze, nu trebuie administrată o doză suplimentară, iar doza următoare trebuie luată la momentul programat.

Ajustări ale dozei: Poate fi necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozei, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală.

Nivelurile de reducere a dozelor de Alunbrig sunt prezentate în rezumat în Tabelul 1.

Tabelul 1: Niveluri recomandate de reducere a dozei de Alunbrig

Doza	Niveluri de reducere a dozei		
	Prima	A doua	A treia
90 mg o dată pe zi (primele 7 zile)	reducere la 60 mg o dată pe zi	oprire definitivă	nu este cazul
180 mg o dată pe zi	reducere la 120 mg o dată pe zi	reducere la 90 mg o dată pe zi	reducere la 60 mg o dată pe zi

Administrarea Alunbrig trebuie oprită definitiv dacă pacientul nu poate tolera doza de 60 mg o dată pe zi.

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 (RFG_e) ≥ 30 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG_e < 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/pneumonie (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.

2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

Raportul de evaluare a medicamentului brigatinib cu indicația menționată la punctul 1.9, datat 9 septembrie 2020 a fost publicat pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța la data de 15 septembrie 2020. În raport sunt menționate cele 3 concentrații aferente medicamentului brigatinib, respectiv Alunbrig 30 mg comprimate filmate, Alunbrig 90 mg comprimate filmate și Alunbrig 180 mg comprimate filmate.

Dovezile clinice analizate de către experții francezi au provenit din studiul pivot cu protocol ALTA-1L, de fază III, cu design deschis, multicentric, randomizat, care a comparat eficacitatea și siguranța terapiei cu brigatinib cu terapia cu crizotinib.

Decizia Comisiei pentru Transparență a fost că beneficiul terapiei cu brigatinib este **important**.

Medicamentele comparator pentru Alunbrig validate de către experții francezi au fost: crizotinib, ceritinib și alectinib.

Raportat la terapia cu crizotinib, beneficiul adițional adus de terapia cu brigatinib, conform dovezilor clinice analizate, este minor în opinia evaluatorilor francezi. Argumentele care stat la baza acestei concluzii au fost următoarele:

- demonstrarea superiorității terapiei cu brigatinib față de crizotinib în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie, criteriul de evaluare principal al studiului analizat: mediana neatinsă în grupul cu brigatinib față de 9,8 luni în grupul cu crizotinib (HR = 0,492 (IC 95%: [0,33]; 0,74));
- absența unei concluzii cu privire la existența unui câștig în supraviețuirea globală aferentă terapiei cu brigatinib;
- lipsa demonstrării unei îmbunătățiri a calității vieții ca urmare a administrării terapiei cu brigatinib;
- profilul de siguranță acceptabil al brigatinibului, care însă asociază un risc semnificativ identificat de toxicitate pulmonară, în special pneumonie inflamatorie.

Datorită riscului de apariție a toxicității pulmonare asociat terapiei cu brigatinib, Comisia pentru Transparență a solicitat companiei depunerea rezultatelor studiului PASS-EU (Categorie 3), al cărui obiectiv este evaluarea toxicității pulmonare (inclusiv evenimentele pulmonare cu debut precoce și pneumonie inflamatorie tardivă), de îndată ce acestea vor fi disponibile. Termenul planificat pentru raportul final al acestui studiu este 31 decembrie 2024.

Nivelul de rambursare propus de către Comitetul pentru Transparență pentru brigatinib recomandat ca terapie de primă linie pentru pacienții adulți cu cancer pulmonar non-microcelular (CPNMC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK) care nu au fost tratați anterior cu inhibitori ALK, a fost 100%.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE- National Institute for Health and Care Excellence

Raportul de evaluare a medicamentului brigatinib cu indicația menționată la punctul 1.9 a fost publicat pe site-ul NICE la data de 27 ianuarie 2021. Conform documentului publicat, avizul favorabil rambursării terapiei cu brigatinib nu este îngrădit de restricții față de RCP Alunbrig.

Principalele dovezi privind eficacitatea și siguranța administrării brigatinibului au provenit din studiul clinic ALTA-1L. Dovezile clinice analizate de evaluatorii institutului britanic au arătat că brigatinibul este mai eficace decât crizotinibul în ceea ce privește creșterea supraviețuirii fără progresia bolii, însă au existat incertitudini cu privire la limitele de extindere a supraviețuirii globale în urma terapiei cu brigatinib. Aceste incertitudini s-au datorat imaturității datelor și a nivelului crescut de încrucișare între brațul cu crizotinib și brațul cu brigatinib din cadrul studiului amintit.

Pacienții care prezintă cancer pulmonar non-microcelular avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), tind să fie persoane mai tinere și puțin probabil să prezinte antecedente de fost fumător, comparativ cu populația de pacienți diagnosticată cu cancer pulmonar non-microcelular. 40-50% dintre acești pacienți, ALK+, dezvoltă metastaze la nivelul SNC, care pot reduce calitatea vieții și durata de viață a acestora.

În practica clinică curentă din Regatul Unit, alectinibul este utilizat de rutină pentru pacienții adulți cu cancer pulmonar non-microcelular avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor ALK. În situația în care statusul ALK al pacientului din Regatul Unit nu este cunoscut la diagnosticare, după chimioterapie este recomandată administrarea de crizotinib. Pacienții eligibili pentru administrarea de crizotinib reprezintă o minoritate, în opinia specialiștilor din Regatul Unit, iar cel puțin 90% dintre persoanele cu status ALK la diagnosticare se estimează că vor fi tratate cu alectinib. Diferențele privind posologia dintre alectinib și brigatinib ar putea avea impact și asupra complianței la tratament a pacienților (8 comprimate pe zi versus 1 comprimat pe zi).

Altă alternativă de tratament rambursată prin sistemul de sănătate din Regatul Unit (NHS) care vizează pacienții cu neoplasm pulmonar non-microcelular avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic este ceritinibul, însă aceasta opțiune este utilizată doar pentru 1%-2% dintre pacienți, întrucât metastazele care se dezvoltă la nivel cerebral prezintă un răspuns limitat la ceritinib.

Având în vedere alternativele de tratament amintite, Comitetul a concluzionat că tratamentul de primă linie cu alectinib este cel mai potrivit comparator pentru brigatinib.

Deoarece nu au existat dovezi care să compare în mod direct brigatinibul cu alectinibul, experții britanici au analizat rezultatele provenite dintr-o comparație indirectă, furnizată de companie. Aceasta a inclus date din studiul ALTA-1L dar și din studiul ALEX, studiu controlat, randomizat, deschis, de fază 3, care a inclus pacienți cu stadiu avansat de cancer pulmonar, ALK pozitivi, netratați, cărora li s-a administrat fie alectinib fie crizotinib. Întrucât studiile utilizate în comparația indirectă au prezentat unele diferențe, pentru corecția cărora compania a utilizat diverse metode de ajustare a populației, printre care s-a numărat și metoda neancorată de ajustare, rezultatele obținute prin utilizarea acestei metode nu au putut fi luate în considerare, fiind încălcate prevederile privind analiza dovezilor clinice menționate în documentul de asistență tehnică al Unității de Sprijinire a deciziilor NICE 18. Conform acestui document, atunci când sunt disponibile dovezi conectate cu un comparator comun, pot fi utilizate doar formele ancorate de ajustare a populației.

Dintre diferențele existente între cele 2 studii, au fost amintite următoarele:

- o proporție mai mare de pacienți din studiul ALEX a prezentat interesarea SNC la momentul inițial, atât pentru brațul cu alectinib cât și pe brațul cu crizotinib, comparativ cu studiul ALTA-1L;
- studiul ALTA-1L a inclus pacienți care au fost supuși anterior cel puțin unui ciclu complet de chimioterapie (26% dintre pacienții din brațul cu brigatinib și 27% din pacienții din brațul cu crizotinib);
- studiul ALEX nu a inclus pacienți care au fost supuși anterior chimioterapiei.

Având în vedere asemănarea biologică și farmacologică a brigatinibului și alectinibului, o creștere a supraviețuirii fără progresia bolii și fără evoluția bolii la nivelul SNC, în opinia Comitetului de experți ai institutului britanic s-ar putea reflecta ca un beneficiu în supraviețuirea globală, deși incertitudinea cu privire la acest aspect se menține. Datorită asemănărilor dintre cele 2 tratamente, o supraviețuire globală similară ar putea fi observată cu brigatinib și alectinib. Cu toate acestea, întrucât probabilitatea nu reprezintă certitudine Comitetul a concluzionat că nu există suficiente dovezi pentru a considera că brigatinibul și alectinibul sunt echivalente dpdv clinic, astfel încât o abordare comparativă a costurilor nu a fost considerată potrivită.

În pofida incertitudinii, cele mai probabile estimări ale rentabilității pentru brigatinib se încadrează în limitele a ceea ce NICE consideră o utilizare acceptabilă a resurselor NHS. Prin urmare, a fost recomandată rambursarea acestei terapii.

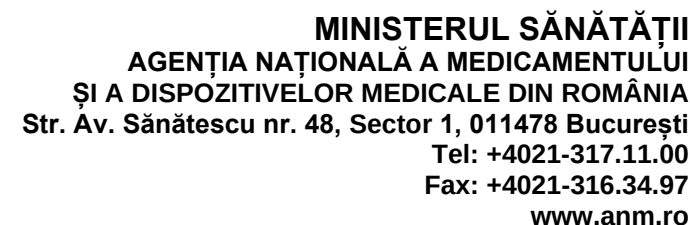
2.2.2. SMC

Pe site-ul autorității de reglementare a tehnologiilor medicale din Scoția a fost publicat la data de 18 ianuarie 2021 documentul care atestă rambursarea medicamentului brigatinib pentru categoria de pacienți menționată în indicația de la punctul 1.9.. Datat 4 decembrie 2020 în document sunt amintite concentrațiile aferente medicamentului cu DCI Brigatinibum, respectiv Alunbrig 30 mg comprimate filmate, Alunbrig 90 mg comprimate filmate și Alunbrig 180 mg comprimate filmate. Rambursarea acestei terapii este condiționată de utilizarea schemei de acces a pacienților care se bazează pe rezultatele raportului cost/eficacitate. Conform documentului publicat, avizul favorabil rambursării terapii cu brigatinib nu este îngrădit de restricții față de RCP Alunbrig.

2.2.3. IQWiG

Pe site-ul IQWiG, sunt publicate 2 rapoarte de evaluare a medicamentului brigatinib. În primul raport, A20-42, datat 30 iulie 2020 sunt prezentate rezultatele studiului clinic ALTA-1L. Drept comparatori pentru brigatinib, în cazul categoriei de pacienți precizată de indicația menționată la punctul 1.9., au fost considerate medicamentele alectinib și crizotinib.

Aspecte din studiul evaluat sunt prezentate în tabelele următoare:



- Primary outcomes include information without consideration of the relevance for this benefit assessment. Secondary outcomes only include information on relevant available outcomes for this benefit assessment.
- Presence of at least one of the following 2 criteria: 1) documentation of a positive result from the Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit or the Ventana ALK (D5F3) CDx Assay or 2) documented ALK rearrangement by a different test and adequate tissue available for central laboratory testing by an FDA-approved test; confirmation of central test positivity was not required prior to randomization.
- And not a candidate for definitive multimodality therapy.
- Disease progression deemed by the investigator to require alternative therapy, or disease progression assessed by a blinded independent committee; treatment in the brigatinib arm could be continued beyond progression if, at the investigator's discretion, there was continued clinical benefit. At the investigator's discretion, patients in the crizotinib arm could receive brigatinib as subsequent therapy after disease progression.
- Outcome-specific information is provided in Table 8.
- First interim analysis planned after 99 events (progression or death).
- Second interim analysis planned after 149 events (progression or death).

AE: adverse event; ALK: anaplastic lymphoma kinase; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FISH: fluorescence in situ hybridization; N: number of randomized patients; NSCLC: non-small cell lung cancer; PFS: progression-free survival; RCT: randomized controlled trial; vs.: versus

Study	Intervention	Comparison
ALTA-1L	Brigatinib - days 1–7: 90 mg once daily, orally - from day 8: 180 mg once daily, orally Dose adjustments, treatment interruptions and discontinuation possible due to intolerance^a; stepwise dose reductions to 120 mg, 90 mg and 60 mg daily possible Pretreatment <u>not allowed:</u> - tyrosine kinase inhibitors, including ALK inhibitors - chemotherapy or radiotherapy (except stereotactic radiosurgery or radiation) within 14 days of the first dose of study medication - antineoplastic monoclonal antibodies within 30 days of the first dose of study medication <u>allowed:</u> - no more than 1 regimen of systemic therapy (except tyrosine kinase inhibitors) for locally advanced or metastatic NSCLC^b Concomitant treatment <u>not allowed:</u> - any other systemic anticancer therapy - drugs associated with the development of torsade de pointes tachycardia - extensive surgery requiring inpatient care <u>to be used with care or be avoided</u> - substances that prolong the QT interval, and drugs that cause bradycardia - in the brigatinib arm: strong CYP inducers and inhibitors - in the crizotinib arm: strong CYP3A inducers, CYP3A inhibitors, CYP3A substrates with narrow therapeutic index and substrates metabolized by PXR and CAR-regulated enzymes <u>allowed:</u> - local radiotherapy (e.g. stereotactic radiosurgery) for patients with central nervous system lesions with interruption of the study medication^c - palliative therapy and supportive care for management of symptoms and underlying medical conditions	Crizotinib 250 mg twice daily, orally Dose adjustments, treatment interruptions and discontinuation possible due to intolerance^a; initial dose reductions to 200 mg twice daily, if required, further reduction to 250 mg once daily

- a. Toxicity-related dose adjustments up to treatment discontinuation were made without relevant deviation from the requirements of the SPCs.
- b. Treatment over ≥ 1 cycle with systemic therapy. New maintenance therapy was counted as a new regimen. Neoadjuvant or adjuvant systemic therapy was counted as a prior regimen if this therapy was completed within 12 months prior to randomization.
- c. In these patients, central nervous system lesions requiring radiotherapy were considered as disease progression.
- ALK: anaplastic lymphoma kinase; CAR: constitutive androstane receptor; CYP: cytochrome P450; NSCLC: non-small cell lung cancer; PXR: pregnane X receptor; RCT: randomized controlled trial; SPC: Summary of Product Characteristics; vs.: versus

Study	Planned follow-up observation
Outcome category	
Outcome	
ALTA-1L	
Mortality	
Overall survival	Until death, discontinuation of patient contact or withdrawal of consent
Morbidity	
Symptoms (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)	Until 30 days after the last dose of the study medication ^a
Health-related quality of life (EORTC QLQ-C30)	Until 30 days after the last dose of the study medication ^a
Side effects	
All outcomes in the category of side effects	Until 30 days after the last dose of the study medication ^a
a. At the investigator's discretion, and in compliance with the approval, patients in the crizotinib arm could receive brigatinib as subsequent therapy after disease progression. For these patients, the date of the last dose of the study medication corresponds to the date of the last dose of brigatinib. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; RCT: randomized controlled trial; vs.: versus	

Study	Brigatinib N ^a = 137	Crizotinib N ^a = 138
Characteristics		
Category		
Number of prior antineoplastic treatments, n (%)		
0	99 (72.3)	95 (68.8)
1	34 (24.8)	38 (27.5)
2	3 (2.2)	4 (2.9)
≥ 3	1 (0.7)	1 (0.7)
Treatment discontinuation, n (%)	61 (44.5)	114 (82.6)
Study discontinuation ^d , n (%)	47 (34.3)	31 (22.5)
a. Number of randomized patients. Values that are based on other patient numbers are marked in the corresponding line if the deviation is relevant. b. Institute's calculation. c. Multiple answers possible. d. The main reason for study discontinuation in both treatment arms was death of the patient (n [%]: 33 [24.1%] in the brigatinib arm, and 25 [18.1%] in the crizotinib arm). CNS: central nervous system; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; F: female; M: male; max: maximum; min: minimum; n: number of patients in the category; N: number of randomized patients; RCT: randomized controlled trial; SD: standard deviation; vs.: versus		

Study	Brigatinib	Crizotinib
Duration of the study phase		
Outcome category		
ALTA-1L		
Treatment duration [months]	N = 136	N = 137
Median [min; max]	24.3 [0.1; 34.6]	8.4 [0.1; 36.0]
Mean (SD)	19.0 (11.2)	12.0 (9.6)
Observation period [months]	N = 137	N = 138
Overall survival		
Median [min; max]	27.0 [ND]	27.3 [ND]
Mean (SD)	ND	ND
Morbidity, health-related quality of life (EORTC QLQ-C30)		
Median [min; max]	24.0 [ND]	21.3 [ND]
Mean (SD)	ND	ND
Side effects		
Median [min; max]	25.1 [ND]	20.4 [ND]
Mean (SD)	ND	ND
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; max: maximum; min: minimum; N: number of analysed patients; ND: no data; RCT: randomized controlled trial; SD: standard deviation; vs.: versus		

Study Outcome category Outcome	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. crizotinib
	N	Median time to event in months [95% CI] Patients with event n (%)	N	Median time to event in months [95% CI] Patients with event n (%)	HR [95% CI]; p-value ^a
ALTA-1L					
Mortality					
Overall survival	137	NA [ND] 33 (24.1)	138	NA [ND] 37 (26.8)	0.91 [0.57; 1.47]; 0.771
Morbidity					
Symptoms (EORTC QLQ-C30 symptom scales) ^b					
Fatigue	131	15.6 [7.5; NA] 66 (50.4)	131	4.8 [3.3; 8.6] 83 (63.4)	0.67 [0.48; 0.93]; 0.013
Nausea and vomiting	131	12.0 [4.0; NA] 67 (51.1)	131	2.8 [1.9; 5.6] 92 (70.2)	0.55 [0.40; 0.76]; < 0.001
Pain	131	12.1 [6.4; 23.2] 69 (52.7)	131	8.1 [5.7; 11.6] 75 (57.3)	0.82 [0.59; 1.15]; 0.301
Dyspnoea	131	28.6 [10.2; NA] 58 (44.3)	131	16.8 [10.2; NA] 53 (40.5)	0.98 [0.67; 1.43]; 0.839
Insomnia	131	NA [18.6; NA] 52 (39.7)	131	22.1 [12.7; NA] 48 (36.6)	0.91 [0.61; 1.35]; 0.736
Appetite loss	131	NA [17.5; NA] 52 (39.7)	131	9.2 [6.3; 24.9] 63 (48.1)	0.62 [0.43; 0.90]; 0.009
Constipation	131	12.0 [6.5; NA] 65 (49.6)	131	2.8 [1.9; 3.9] 84 (64.1)	0.52 [0.38; 0.73]; < 0.001
Diarrhoea	131	2.1 [1.9; 3.8] 91 (69.5)	131	2.8 [1.9; 3.8] 90 (68.7)	1.00 [0.75; 1.34]; 0.968

Health-related quality of life

EORTC QLQ-C30 – functional scales^b

Global health status	131	26.7 [8.3; NA] 57 (43.5)	131	8.3 [5.7; 13.5] 70 (53.4)	0.70 [0.49; 1.00]; 0.049
Physical functioning	131	NA [13.9; NA] 55 (42.0)	131	10.3 [6.5; 17.5] 67 (51.1)	0.67 [0.47; 0.97]; 0.051
Role functioning	131	10.2 [4.3; 21.2] 72 (55.0)	131	6.5 [3.9; 9.5] 77 (58.8)	0.84 [0.61; 1.17]; 0.356
Emotional functioning	131	NA [22.2; NA] 48 (36.6)	131	10.1 [7.6; 14.8] 68 (51.9)	0.56 [0.38; 0.81]; 0.002
Cognitive functioning	131	9.3 [4.7; 16.2] 76 (58.0)	131	4.5 [3.4; 8.3] 83 (63.4)	0.75 [0.54; 1.02]; 0.066
Social functioning	131	27.7 [14.3; NA] 58 (44.3)	131	4.8 [2.9; 12.7] 74 (56.5)	0.59 [0.42; 0.85]; 0.004

Study Outcome category Outcome	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. crizotinib
	N	Median time to event in months [95% CI] Patients with event n (%)	N	Median time to event in months [95% CI] Patients with event n (%)	HR [95% CI]; p-value ^a
Side effects^d					
AEs (supplementary information)	136	0.2 [0.1; 0.3] 135 (99.3)	137	0.03 [0.03; 0.07] 137 (100)	—
SAEs	136	NA 45 (33.1)	137	NA [27.6; NA] 51 (37.2)	0.68 [0.44; 1.06]; 0.079
Severe AEs (CTCAE grade ≥ 3)	136	5.1 [2.8; 8.4] 99 (72.8)	137	6.5 [4.0; 12.1] 84 (61.3)	1.25 [0.94; 1.68]; 0.139
Discontinuation due to AEs	136	NA 17 (12.5)	137	NA 12 (8.8)	1.42 [0.68; 2.99]; 0.297
Specific AEs					
Eye disorders (SOC, AEs)	136	NA 22 (16.2)	137	2.8 [0.4; NA] 75 (54.7)	0.19 [0.12; 0.32]; < 0.001
Gastrointestinal disorders (SOC, AEs)	136	1.0 [0.7; 2.0] 104 (76.5)	137	0.1 [0.1; 0.2] 121 (88.3)	0.50 [0.38; 0.66]; < 0.001
Skin and subcutaneous tissue disorders (SOC, AEs)	136	8.0 [5.5; 15.4] 73 (53.7)	137	NA 42 (30.7)	2.07 [1.42; 3.05]; < 0.001
Peripheral oedema (PT, AEs)	136	NA 9 (6.6)	137	17.9 [9.7; NA] 61 (44.5)	0.10 [0.05; 0.22]; < 0.001
Creatine phosphokinase increased (PT, severe AEs [CTCAE grade ≥ 3])	136	NA 33 (24.3)	137	NA 2 (1.5)	18.26 [4.38; 76.13]; < 0.001
Hypertension (PT, severe AEs [CTCAE grade ≥ 3])	136	NA 16 (11.8)	137	NA 4 (2.9)	4.19 [1.40; 12.57]; 0.007

a. HR and 95% CI from a Cox proportional hazards model with stratification parameters as covariates; p-value from a stratified log-rank test. Stratification variables: presence of CNS metastases at baseline and prior chemotherapy for the treatment of the advanced or metastatic disease.

b. Time to first deterioration, defined as an increase in score by ≥ 10 points (for the symptom scales) or a decrease in score by ≥ 10 points (for the functional scales) in comparison with baseline.

c. No data available in Module 4 B of the dossier (see Section 2.4.1).

d. Events caused by progression of the underlying disease are also recorded as AEs.

AE: adverse event; CI: confidence interval; CNS: central nervous system; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; HR: hazard ratio; n: number of patients with (at least one) event; N: number of analysed patients; NA: not achieved; ND: no data; PT: Preferred Term; RCT: randomized controlled trial; SAE: serious adverse event; SOC: System Organ Class; vs.: versus

Outcome category Outcome Effect modifier Subgroup	Brigatinib vs. crizotinib Median time to event (months) Effect estimation [95% CI]; p-value Probability ^a	Derivation of extent ^b
Mortality		
Overall survival		
Brain metastases at baseline		
Yes	Median: NA vs. NA HR: 0.45 [0.21; 0.99]; p = 0.046 probability: "indication"	Outcome category: mortality 0.95 ≤ CIu < 1.00 added benefit, extent: "minor"
No	Median: NA vs. NA HR: 1.41 [0.77; 2.60]; p = 0.272	Lesser benefit/added benefit not proven

Prin urmare, pentru pacienții care prezintă metastaze cerebrale, dovezile privind terapia cu brigatinib față de terapia comparator propusă, au indicat existența unui **beneficiu minor suplimentar**, iar în cazul pacienților care nu au prezentat metastaze cerebrale, dovezile au evidențiat că ar exista un indiciu de beneficiu minor suplimentar.

Conform raportului, experții Comitetului Federal Comun vor decide existența unui beneficiu adițional aferent terapiei cu brigatinib versus terapiile comparator.

Cel de-al doilea raport IQWIG publicat, este datat 25 septembrie 2020 și prezintă alte tipuri de analize aferente studiului ALTA-1L, însă concluziile au rămas neschimbate.

2.2.4. G-BA

Comitetul Federal Comun a publicat pe site-ul propriu rezoluția privind rambursarea medicamentului brigatinib pentru pacienții adulți cu cancer pulmonar non-microcelular avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor de ALK. Conform raportului datat 15 octombrie 2020,

- pentru pacienții cu metastaze cerebrale, terapia cu brigatinib, comparativ cu crizotinibul prezintă indiciu de beneficiu suplimentar considerabil
- pentru pacienții fără metastaze cerebrale, terapia cu brigatinib comparativ cu crizotinibul prezintă indiciu de beneficiu suplimentar minor.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI BRIGATINIBUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

13 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie rambursează medicamentului cu DCI Brigatinibum, conform declarației solicitantului. Acestea sunt reprezentate de: Austria, Bulgaria, Cehia, Danemarca, Estonia, Franța, Finlanda, Germania, Irlanda, Italia, Olanda, Slovenia și Suedia.

4. COSTURILE TERAPIEI

Unul dintre comparatorii propuși de către solicitant, este medicamentul cu DCI Alectinib (DC Alecensa).

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 29.07.2021, acest medicament este încadrat la poziția cu nr. 140. în programul P3: Programul național de oncologie, care aparține Secțiunii C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, parte a Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,. Medicamentul este adnotat cu „**,, aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății precum și cu simbolul „Ω,, aferent terapiilor care se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Conform prevederilor O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, definiția comparatorului este: „*un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile commune 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 prevederilor legislative din O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 actualizat cu ultima completare din 02.09.2021, protocolul aferent medicamentului cu DCI Alectinib este următorul:

„ 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:

- Examenе imagistice sugesive 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 TOXICITĂȚII:

- 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, greutateii corporale, rasei și sexului

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

Femei aflate la vârstă fertilă/contracepție

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu Alectinib. Femeile aflate la vârstă 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. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală,,.

La momentul depunerii dosarului Alunbrig, OMS/CNAS nr. 564/499 actualizat a inclus toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr. 177/18.02.2021, publicat în M.Of. Nr. 176/22.02.2021.

Conform OMS nr. 861/2014 actualizat „dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici,,.

Conform acestei versiuni de CaNaMed medicamentul Alecensa era condiționat în blistere din Al/Al (PA/Alu/PVC/Alu) care conține 8 capsule, cu ambalaj multiplu x 224 capsule (4 cutii a câte 56 capsule), având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 27.507,67 lei.

Conform recomandărilor privind posologia prevăzute în protocolul aprobat, *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).*

Prin urmare, costul anual al terapiei cu alectinib este de 358.582,12 lei (365 x 8 x 27.507,67/224).

Costul pe o perioadă de 3 ani a terapiei cu alectinib este 1.075.746,38 lei.

Precizăm că prețul de comercializare a medicamentului Alecensa 150 mg capsule, conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020, actualizat, cu ultima completare din data de 20.10.2021, este de 22.576,41 lei pentru ambalaj multiplu x 224 capsule.

Conform versiunii de CaNaMed aprobate de către Ministerul Sănătății la data depunerii dosarului medicamentului Alunbrig, medicamentul cu DCI Brigatinibum era comercializat după cum urmează:

- Alunbrig 180 mg – în cutie cu blist. Aclar/ Al x 28 compr. film, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 28.063,46 lei.
- Alunbrig 90 mg – în cutie cu blist. Aclar/ Al x 7 compr. film. , având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 5.815,34 lei.
- Alunbrig 90 mg – în cutie cu blist. Aclar/ Al x 28 compr. film. , având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 21.065,31 lei.
- Alunbrig 30 mg – în cutie cu blist. Aclar/ Al x 56 compr. film. având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 14.067,15 lei.

Având în vedere recomandările privind posologia din RCP Alunbrig precum și informațiile din CaNaMed, versiunea din 09. 03.2021

- costul terapiei pentru primul an de tratament cu Alunbrig este de 364.626,72 lei (5.815,34 + 358 x 28.063,46/28)
- costul terapiei pentru al doilea an de tratament cu Alunbrig este de 365.827,24 lei (365x 28.063,46/28)

- costul terapiei pentru al treilea an de tratament cu Alunbrig este de 365.827,24 lei (365x 28.063,46/28)
- costul terapiei pe o perioadă de 3 ani cu Alunbrig este de 1.096.281,2 lei.

Comparând costul terapiei cu Alunbrig versus costul terapiei cu Alecensa, reiese că impactul bugetar aferent determinat de terapia cu Alunbrig este +1.90%.

Cel de-al doilea comparator propus de companie are DCI Ceritinibum. Acesta este listat la poziția 132 în programul P3: Programul național de oncologie, din cadrul H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 29.07.2021. Medicamentul este notat cu simbolul „**1”, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Conform prevederilor legislative din O.M.S./C.N.A.S. nr.564/499/2021 actualizat cu ultima completare din 02.09.2021, protocolul aferent medicamentului cu DCI Ceritinibum este următorul:

„ Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 176, cod (L01XE28): DCI CERITINIBUM

Cancerul pulmonar

I. Indicații

Ceritinib în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule non-mici, în stadiu avansat (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), tratați anterior cu crizotinib.

II. Criterii de includere:

- *Vârsta peste 18 ani*
- *Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1 sau 2*
- *Diagnostic histologic de carcinom fără celulă mică al plămânului, aflat în stadiu evolutiv metastatic.*
- *Rearanjamente ale genei ALK demonstrate prin test acreditat efectuat la un laborator cu experiență*
- *Tratament anterior cu crizotinib pentru boala metastatică*
- *Este permisă utilizarea anterioară a chimioterapiei antineoplazice (dar nu obligatorie!)*

III. Criterii de excludere

- *Insuficiență hepatică moderată sau severă*
- *Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți*
- *Absența rearanjamentelor genei ALK.*

IV. Tratament

Tratamentul cu ceritinib trebuie inițiat și supervizat de un medic cu experiență în administrarea medicamentelor pentru tratarea cancerului.

Testarea ALK

Este necesară o testare ALK precisă și validată pentru identificarea pacienților cu NSCLC, ALK pozitiv. Evaluarea NSCLC, ALK pozitiv, trebuie efectuată în laboratoare cu nivel ridicat, demonstrat, de competență în tehnologia utilizată.

Doze

Doza recomandată de Ceritinib este 450 mg administrată oral, zilnic, împreună cu alimente în același moment al zilei. Doza maximă recomandată, administrată cu alimente, este de 450 mg administrată oral, zilnic. Tratamentul trebuie să continue atâta timp cât se observă existența unui beneficiu clinic. Dacă se omite o doză, iar intervalul de timp până la următoarea doză nu este mai mic de 12 ore, pacientul trebuie să ia doza omisă.

Mod de administrare

Capsulele de ceritinib trebuie administrate pe cale orală, o dată pe zi, cu alimente, în același moment al zilei. Este important ca Ceritinib să fie administrat cu alimente pentru a se atinge expunerea adecvată. Alimentele pot consta într-o masă ușoară până la completă. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Dacă apar vărsături pe durata tratamentului, pacientul nu trebuie să administreze o doză suplimentară, ci trebuie să continue cu doza următoare programată.

Administrarea Ceritinib trebuie întreruptă la pacienții care nu pot tolera doza de 150 mg zilnic, împreună cu alimente.

Poate fi necesară întreruperea temporară a administrării dozei și/sau reducerea dozei de Ceritinib în funcție de siguranță și tolerabilitatea individuală. Dacă este necesară reducerea dozei din cauza oricărei reacții adverse, atunci aceasta trebuie făcută treptat, cu câte 150 mg zilnic. Trebuie avute în vedere identificarea în stadiu incipient și tratarea reacțiilor adverse cu măsuri standard de susținere.

Reducerea dozelor se va face conform indicațiilor și recomandărilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Ceritinib

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 3 - 6 luni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).*
- În cazul apariției efectelor secundare, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare.*
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant*

VI. Situații speciale - populații speciale de pacienți

Insuficiență renală

Eliminarea ceritinib pe cale renală este neglijabilă. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă deoarece nu există experiență privind administrarea ceritinib la această populație.

Insuficiență hepatică

Pe baza datelor disponibile, ceritinib este eliminat, în principal, pe cale hepatică. Trebuie procedat cu precauție deosebită la tratarea pacienților cu insuficiență hepatică severă și doza trebuie scăzută cu aproximativ o treime, rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 150 mg. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Datele limitate privind siguranța și eficacitatea ceritinib la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă nu sugerează faptul că este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Nu sunt disponibile date la pacienții cu vârste de peste 85 ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ceritinib la copii și adolescenți cu vârsta până la 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Femei aflate la vârsta fertilă (pre-menopauză)

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă de contracepție extrem de eficace în timpul utilizării Ceritinib și timp de până la 3 luni de la întreruperea tratamentului.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ceritinib la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere. Ceritinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune, neîntârziat, tratament cu ceritinib.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ceritinib/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc la adresa nou-născutului. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu ceritinib având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului NSCLC pentru femeie.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- *Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Tratamentul cu ceritinib poate fi continuat după evidențierea progresiei imagistice la pacienți care, în opinia medicului curant, încă prezintă beneficiu clinic.*
- *Toxicitate intolerabilă (la doza zilnică minimă de 150 mg)*
- *Decizia medicului sau a pacientului*

VIII. Prescriptori

Medici în specialitatea oncologie medicală,,.



Precizăm că prețul de comercializare a medicamentului Zykadia 150 mg capsule, conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020, actualizat, cu ultima completare din data de 20.10.2021, este de 22.606,99 lei pentru ambalaj cutie cu blist. PVC/ PCTFE/ Al x 150 (3 ambalaje x 50) caps. (ambalaj colectiv), cu un preț de 150,71 lei/UT și de 13.824,33 lei pentru ambalaj cutie cu blist. PVC/ PCTFE/ Al x 90 caps., cu un preț de 153,6 lei/UT.

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

Pentru prima formă de ambalare, costul terapiei anuale cu Zykadia este de 165.031,02 lei (365x3x22.606,99/150). Costul terapiei cu Zykadia pe 3 ani calendaristici este de **495.093,08** lei.

Pentru cea de-a doua formă de ambalare, costul terapiei anuale cu Zykadia este de 168.196,01 lei (365x3x13.824,33/90). Costul terapiei cu Zykadia pe 3 ani calendaristici este de **504.588,045** lei.

Comparând costul terapiei cu Alunbrig versus costul terapiei cu Zykadia, reiese că impactul bugetar aferent determinat de terapia cu Alunbrig este +121% respectiv +117%.

5. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE		PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic important		15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1. NICE/SMC –Recomandă utilizarea DCI Brigatinibum fără restricții față de RCP		15
2.2. IQWiG/G-BA – Medicamentul cu DCI Brigatinibum demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP		15
3. Statutul de compensare a DCI Brigatinibum în statele membre ale UE și Marea Britanie		
Numărul statelor membre UE alături de Marea Britanie, care rambursează medicamentul cu DCI Brigatinibum- 14 (cu Marea Britanie)		25
Costurile terapiei		
Impact bugetar neutru față de terapia cu Alecensa		15/0
Impact bugetar pozitiv față de Zykadia		
TOTAL PUNCTAJ		85/70 de puncte

6. CONCLUZII

Având în vedere prevederile O.M.S. nr. 861/2014, 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, medicamentul cu DCI Brigatinibum indicat în **“tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar non-microcelular avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic, care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor de ALK,, respectiv**

- 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;,,**
- Raportul pentru Brigatinib în indicația **monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar non-microcelular (CPNMC) avansat, pozitiv pentru ALK, tratați anterior cu crizotinib**, disponibil pe site-ul autorității și având în vedere prevederile OMS 861/2014 respectiv decizia de includere necondiționată se emite doar în situația în care, pentru toate schemele terapeutice/liniile de tratament aferente acelei indicații se obține punctajul necesar admiterii necondiționate în Listă. În celelalte cazuri se va emite o decizie de includere condiționată pentru toate schemele terapeutice/liniile de tratament. Pentru a fi aplicată această metodologie, schemele de tratament sau liniile de tratament trebuie să fie incluse concomitent în RCP; în cazul în care medicamentului i se adaugă, ulterior depunerii documentației în vederea evaluării, o nouă schemă terapeutică/linie de tratament ca urmare a aprobării Agenției Europene a Medicamentului după obținerea APP inițial, aceasta va fi evaluată în cadrul procedurii de "adăugare".

Întrunește punctajul de **includere 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.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru DCI Brigatinibum având indicația „**tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar non-microcelular avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic, care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor de ALK**„. Recomandăm de asemenea, utilizarea medicamentului Alunbrig 30 mg comprimate filmate doar pentru reducerea dozelor, în acord cu prevederile din RCP Alunbrig.

Raport finalizat la data de: 28.10.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU