



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

13.11.2019

Numărul dosarului

6237

PUNTAJ: 0





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: DCI noua

1.7. Forma farmaceutică: concentrația, calea de administrare, forma de prezentare și ambalajul

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 unitatea terapeutică pentru Alunbrig 30 mg	251,20 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj - pentru Alunbrig 90 mg (cutie x7 compr.)	830,76 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj - pentru Alunbrig 90 mg (cutie x28 compr.)	752,33 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Alunbrig 180 mg	1002,26 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului 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/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. PRECIZĂRI DETM

Aplicantul a solicitat evaluarea medicamentului brigatinibum conform criteriilor prevăzute în tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat.

Reamintim că aceste criterii pot fi utilizate pentru situația în care DCI Brigatinibum reprezintă singura alternativă raportată la terapiile rambursate ce vizează categoria de pacienți acoperită de indicația menționată la punctul 1.9.

În acest context, amintim că în O.M.S./C.N.A.S. nr. 1301/500/2008 actualizat, cu ultima actualizare din data de 04.02.2020, sunt menționate următoarele DCI care se adresează aceluiași segment populațional:

- 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 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. 1300/500/2008 cu modificările și completările ulterioare. Acestea sunt redată în tabelul următor:

Tabel 1: Alternative terapeutice rambursate

DCI	Ceritinibum Rambursat începând din 2019	Alectinib Rambursat începând din 2020
Criterii de includere în tratament	<ul style="list-style-type: none"> • 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!) 	<ul style="list-style-type: none"> • vârsta ≥ 18 ani, • neoplasm bronho-pulmonar altul decât cu celule mici, confirmat histopatologic, cu mutație ALK pozitivă, stadiul III B sau IV. <ul style="list-style-type: none"> • status de performanță ECOG - 0, 1 sau 2 • funcție hematologică, renală și hepatică adecvate în opinia medicului curant).
Criterii de excludere din tratament	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență hepatică moderată sau severă • Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți • Absența rearanjamentelor genei ALK. 	<ul style="list-style-type: none"> • pacienții cu status de performanță > 2 • hipersensibilitate la substanța de bază sau excipienți

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

DCI (DC)	Contraindicații menționate în RCP
Ceritinibum (Zykadia 150 mg capsule)	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
Alectinib (Alecensa 150 mg capsule)	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Așadar, cele 2 DCI analizate reprezintă opțiuni de tratament pentru aceeași categorie de pacienți, precizată de indicația de la punctul 1.9.

În acest context, având în vedere numărul terapiilor rambursate a căror indicație este precizată în O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat, care vizează *tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar non-*



microcelular (CPNMC) avansat, pozitiv pentru ALK, tratați anterior cu crizotinib nu pot fi aplicate criteriile de evaluare solicitate de aplicant.

3. EVALUARI HTA INTERNAȚIONALE

Mai jos, o prezentare succintă, cu scop informativ a rapoartelor de evaluare internaționale a DCI Brigatinibum :

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 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 beneficiu terapeutic suplimentar**.

Comitetul Federal german decide existența sau nu, a beneficiului terapeutic adițional adus de brigatinibum.

4. PUNCTAJ

Având în vedere imposibilitatea aplicării *Criteriilor de evaluare a DCI-urilor pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică*, punctajul acordat în urma evaluării este 0.

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,*”, **nu a întrunit punctajul de includere 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.**

Raport finalizat în data de: 18.08.2020

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