

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

Az **Alunbrig 180 mg filmtabletta** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvétele. A kérelem a nevezett termék speciális támogatási technika megjelölésével, tételes elszámolású támogatását kéri az alábbi indikációs ponton (9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 8/a8.):

„Anaplasticus lymphoma-kináz (ALK)-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) kezelésére, a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján.”

A készítmény hatóanyaga, a **L01XE43** ATC-kódú **brigatinib** jelenleg nem támogatott.

Az Alunbrig alkalmazási előírásában szereplő releváns terápiás javallat a következő:

„Az Alunbrig monoterápiában javallott korábban ALK inhibitorral még nem kezelt, anaplasticus lymphoma kináz (ALK) pozitív, előrehaladott nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő felnőtt betegek számára.

Az Alunbrig monoterápiában javallott korábban krizotinibbel kezelt, ALK pozitív, előrehaladott nem-kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő felnőtt betegek számára.”

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

A lokálisan kiterjedt inoperábilis és áttétes nem-kissejtes tüdőrák (NSCLC) diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje az igazoltan ALK-pozitív betegek kezelésére első vonalban az alektinib, vagy krizotinib terápiákat írja elő.

A nemzetközi irányelvek az ALK-pozitív betegek számára ALK-gátlókkal történő szekvenciális kezelést ajánlanak. A 2020. szeptember 15-én frissített ESMO irányelvben első vonalban ajánlott ALK gátlók: krizotinib, alektinib, ceritinib, brigatinib, ensartinib. A 2020. szeptember 21-én frissített NCCN irányelv első vonalban preferált terápiaként az alektinibet, egyéb javasolt terápiaként a ceritinibet és brigatinibet, bizonyos esetekben alkalmazható terápiaként pedig a krizotinibet ajánlja.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező az alektinib terápiát jelölte meg komparátorként.

A komparátorválasztás módszertanát a beadványban megfelelően bemutatták.

TéF megjegyzés:

Első vonalban a krizotinib terápia szintén alkalmazható Magyarországon, a Kérelmező ugyanakkor a nemzetközi irányelvek ajánlásaira (alektinibet preferálják krizotinibbel szemben), hazai szakértői véleményekre, és a terápiák piaci megoszlására hivatkozva kizárólag az alektinibet jelölte meg komparátorként.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

4.1. Terápiás hatás jellege, klinikai jelentősége

Az Alunbrig biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált (1:1), nyílt elrendezésű, fázis III-as, multicentrikus vizsgálatban értékelték 275 felnőtt, előrehaladott ALK-pozitív nem-kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegnél, akik korábban nem kaptak ALK-célzott terápiát. A résztvevők számára engedélyezett volt legfeljebb 1 korábbi kemoterápia lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus betegség esetén. A betegeket 1:1 arányban randomizálták a napi 180 mg brigatinib (N = 137), illetve naponta kétszer 250 mg krizotinib per os (N = 138) kezelési karokra. A vizsgálat elsődleges végpontja a független felülvizsgáló bizottság (BIRC) által értékelt progressziómentes túlélés (PFS) volt. A második adatzáraskor, 24,9 hónapos medián utánkövetési időtartamnál, a medián PFS a brigatinib karon 24 hónapnak (95% CI, 18,5-NR), a krizotinib karon 11 hónapnak (95% CI, 9,2-12,9) adódott [HR 0,49, (95% CI, 0,35-0,68, $p < 0,0001$)]. A vizsgálók értékelése alapján a két éves PFS valószínűség 56% volt a brigatinib és 24% a krizotinib karon [HR, 0,43 (95% CI, 0,31-0,61)]. A kiinduláskor mérhető agyi metasztázissal rendelkező betegek körében a megerősített intracranialis ORR 78% volt a brigatinib és 26% a krizotinib karon.

A brigatinib és az alektinib relatív hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó eredmények egy nem publikált indirekt összehasonlításból származnak, melyet a Kérelmező a beadvány egészség-gazdaságtani részében mutatott be. Az elemzés alapján a két terápia között nincs szignifikáns különbség.

4.2. Orvosszakmai evidenciák értékelése

Krizotinibbel szemben rendelkezésre álló eredmények egy fázis III-as, randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálatból származnak. A vizsgálat nyílt elrendezéséből fakadóan magas torzítási kockázattal rendelkezik.

A rendelkezésre álló evidenciák alapján:

- az ESMO javasolja a brigatinib alkalmazását az indikációban [I,A],
- az NCCN egyéb javasolt terápiaként, 1-es kategóriájú ajánlással javasolja a brigatinib alkalmazását első vonalban.

4.3.Orvosszakmai limitációk, valamint az elemzés alapját képező hatásossági adatok, a kérelmezett indikáció és a hazai finanszírozási környezet koherenciájának bemutatása

Direkt összehasonlító klinikai vizsgálatból származó eredmények kizárólag krizotinibbel szemben állnak rendelkezésre, melyek alapján a brigatinib terápiás előnyt biztosít a progressziómentes túlélés tekintetében (mPFS 24 hónap vs. 11 hónap). A túlélési adatok ugyanakkor még éretlenek. Agyi metasztázis esetén kiemelkedő a válaszarány krizotinibbel szemben.

A komparátornak jelölt alektinib terápiával szemben bemutatott hatásossági és biztonságossági eredmények egy nem publikált indirekt összehasonlításból származnak, melyben nem mutatkozott szignifikáns különbség az alektinib és brigatinib terápiák között. Az indirekt összehasonlításba bevont ALEX (alektinib) és ALTA-1L (brigatinib) klinikai vizsgálatok között az alábbi különbségek kerültek azonosításra:

- az ALTA-1L vizsgálatban lehetőség volt a kezelési karok közötti váltásra (crossover design)
- a vizsgálatokba bevont betegpopulációk jellemzői részben eltértek, mivel az ALEX vizsgálatba kizárólag terápia-naív, az ALTA-1L vizsgálatba pedig korábban kemoterápiában részesült betegeket is beválogattak
- a betegjellemzők és a vizsgálati elrendezés különbségének hatása az eredmények összehasonlíthatóságára nézve nem ismert, de mivel a két vizsgálat krizotinib kontroll karjain hasonló eredmények születtek, a különbségek hatása feltehetően alacsony
- az ALEX vizsgálatban az IRC értékelte az elsődleges végpontot, míg az ALTA-1L vizsgálatban a BIRC. A vizsgálatokban a vizsgálok konzisztensen magasabb becsléseket adtak a hatásosságra vonatkozóan, mint a BIRC
- az ALEX vizsgálatban nem volt szignifikáns különbség a HRQoL tekintetében

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1.Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költségminimalizáció típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a brigatinib terápiát az alektinib kezeléssel hasonlítja össze a Kérelmező alapesetben 20 éves időtávon.

5.2.Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

A brigatinib hatásosságára, mellékhatásokra és a kezelés időtartamára vonatkozó adatok az ALTA-1L klinikai vizsgálatból származnak, míg az alektinib esetén az ALEX vizsgálatból.

A Kérelmező direkt összehasonlító vizsgálatok hiányában indirekt összehasonlítást végzett, melynek eredményei alapján (a statisztikailag szignifikáns hatásosság-különbség hiánya miatt) költségminimalizációs elemzés elkészítése mellett döntött. Az egységköltségeket és erőforrás-felhasználást hazai, finanszírozói adatforrásokból, illetve hazai gyakorlat alapján becsülték.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés brigatinib esetében 20 éves időtávon megtakarítást (XXX Ft) számszerűsít az alektinib terápiával szemben. A brigatinib által elért megtakarítás forrása döntően a gyógyszeres kezelés költsége.

5.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

A költségminimalizáció alkalmazásának feltétele az elemzésbe bevont terápiák hatásosságának azonossága. Ugyanakkor a vizsgált kezelések hatásossági paraméterei közvetlen összehasonlító vizsgálatok hiányában indirekt összehasonlításból származnak, a vizsgálatokban a progresszió definíciója, valamint a betegpopulációk terápiás előzményei eltérnek egymástól.

A krizotinib terápiával összehasonlítva nem készült költséghatékonysági elemzés.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet kiadványában és egyéb irodalomban megjelent adatokat alapul véve epidemiológiai megközelítést alkalmazott, mely alapján a teljes kezelt betegszám a befogadást követő 3 évben 43, 54, 65 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező által készített költségvetési hatás elemzésben az alkalmazási előírásban meghatározott dózist figyelembe véve az éves terápiás költség a brigatinib esetén XXX Ft, az alektinib esetén XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező számítása alapján a brigatinib bruttó költségvetési hatása a támogató döntést követő három évben közel XXX Ft, XXX Ft, és XXX Ft körül alakul. A brigatinib befogadása esetén a nettó költségvetési hatás az alektinib és a krizotinib terápiákat figyelembe véve a döntést követő években várhatóan XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft körül alakul.

A Kérelmező szenárióelemzésben vizsgálta a brigatinib bruttó és nettó költségvetési hatását az alapesettől eltérő kezelési időtartamok esetén. A számítások alapján a bruttó költségvetési hatás közel XXX Ft, XXX Ft, és XXX Ft körül alakul, míg a nettó költségvetési hatás XXX millió Ft, XXX millió Ft és XXX millió Ft körül várható.

7. Nemzetközi kitekintés

A NICE honlapja alapján 2021. január 27-én várható a technológia-értékelés publikálása a jelen kérelem szempontjából releváns indikációban. Az NCPE rapid értékelést követően nem

javasolja a brigatinib támogatását a kérelmezett áron. Az IQWiG kismértékű hozzáadott előnyt azonosított, ugyanakkor a G-BA nem tudott hozzáadott előnyt megállapítani az értékeléshez szükséges adatok hiánya miatt. Az SMC, a CADTH, a HAS, az LBI-HTA esetén nem volt azonosítható technológia-értékelés a brigatinib jelen kérelem szempontjából releváns indikációjában.

8. Konklúzió

A kérelmezett indikációban krizotinibbel szemben rendelkezésre állnak fázis III-as, direkt összehasonlító vizsgálatból származó eredmények, melyek alapján a brigatinib krizotinibbel szemben terápiás előnyt biztosít a progressziómentes túlélés tekintetében. A komparátornak jelölt alektinib és a kérelem tárgyát képező brigatinib terápiák relatív hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó adatok egy nem publikált indirekt összehasonlításból származnak, melyben nem mutatkozott szignifikáns különbség a két terápia között a hatásosság tekintetében. Az összehasonlításba bevont klinikai vizsgálatok esetében több eltérés azonosítható.

A Kérelmező a brigatinib kezelés költséghatékonyságát az alektinib terápiával szemben vizsgálta, a rendelkezésre álló adatok alapján a brigatinib költséghatékonyak tekinthető a brigatinib terápiával összehasonlítva. A számítások alapján a brigatinib befogadása esetén költségmegtakarítás várható.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a költséghatékonysági elemzés az Alunbrig 90 mg készítményt is tartalmazza a 7 napos kezdődózis alkalmazása miatt, ugyanakkor erre vonatkozóan nem érkezett társadalombiztosítási kérelem a Főosztályra.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- az alektinibbel végzett direkt összehasonlító vizsgálatok hiánya, valamint az indirekt elemzésbe bevont vizsgálatok közötti eltérések,
- az indikációban elérhető potenciális komparátor gyógyszerkészítmények esetén sikeres közbeszerzési eljárás zajlott le, melynek eredményeképp a PUPHA-ban szereplő publikus listaártól alacsonyabb árszint állt elő.