

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Alunbrig 30 mg filmtabletta, 28x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő létesítésre javasolt indikációs pontokon:

„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.”

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

Az **Alunbrig 30 mg filmtabletta, 28x** készítmény alkalmazási előírásában szereplő 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.”

**OGYÉI**Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Alunbrig 30 mg filmtabletta, 28x
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Takeda Pharma A/S
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/18/1264/011
Forgalomba hozatal dátuma:	2018.11.22.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
A készítmény speciális jellemzője:	Fokozott felügyelet alatt áll
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2021.04.08-án érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2020.05.21-i véleményezési határidővel. A Kérelmező a 2020-ban benyújtott, 200716/1-2 NEAK regisztrációs számú kérelmét változatlan formában nyújtotta be. A mellékelt kísérőlevélben megállapítja a Kérelmező, hogy az előző kérelem benyújtása óta nem jelent meg olyan információ, mely módosítaná a korábbi kérelem eredményeit, következtetéseit.

2. Előzmények

Az Alunbrig készítmények előzményei másodvonalas indikációban

Az **Alunbrig 180 mg filmtabletta** készítmény másodvonalra vonatkozó kérelme első alkalommal 2019.05.07-én érkezett a Technológia-értékelő Főosztályra 2019.06.19-i véleményezési határidővel.

A kérelem a nevezett termék **tételes** támogatását kérte a következő létesítésre javasolt indikációs ponton:

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

A Kérelmező 2019.09.10-i keltezésű válaszlevelében a TéF értékelésére reagálva az alábbi megállapításokat tette:

- a brigatinib egyéb terápiás alternatívákkal történő összevetésére limitált lehetőségek vannak. A publikált indirekt összehasonlítás eredményei alapján a brigatinib mind a progressziómentes, mind a teljes túlélés tekintetében hatásosabbnak bizonyult, mint az alectinib és a ceritinib.¹ Továbbá a brigatinib hatásos CNS metasztázis esetén, aktivitást mutat a klinikailag releváns ALK mutációkkal szemben, alkalmazható ROS1 transzlokációval rendelkező betegek számára is, illetve kedvezőbb adagolást tesz lehetővé,
- a brigatinib költséghatékonysági vizsgálata szenárióelemzésben történt az egyedi méltányosság keretében elérhető ceritinib terápiához viszonyítva, tekintettel arra, hogy a jövőben várható a ceritinib társadalombiztosítási támogatásba vétele,
- az egészség-gazdaságtani elemzés a kérelmezett kisserelésen túl a 90 mg-os kisserelésű készítményt is figyelembe vette, melynek oka az alkalmazási előírásnak megfelelő adagolás lehetővé tétele, mely utóbbi kisserelés kérelmezése egyszerűsített eljárás keretében várható.

A **Technológia-értékelő Bizottság** 2019.09.11-én tárgyalta a brigatinib befogadási kérelmét a másodvonalas indikációban.

Az **Alunbrig 180 mg filmtabletta** készítmény másodvonalra vonatkozó kérelme 2020.07.28-án érkezett ismételtén a Technológia-értékelő Főosztályra, 2020.09.09-i értékelési határidővel, mely 2020.09.23-ra módosult.

A 2020-ban benyújtott kérelem orvosszakmai szempontból a 2019-es beadványhoz képest az alábbi új információkat tartalmazta:

- nemzetközi irányelvek (ESMO, NCCN) frissített ajánlásai. Az ESMO elsővonalban alkalmazott crizotinib után progrediált betegek számára javasolja a brigatinib terápiát [III,B].² Az NCCN ALK-pozitív NSCLC terápiájában preferált kezelésnek tartja a brigatinib terápiát a crizotiniben progrediált betegek esetén, 2A kategóriájú besorolással.³

- ALTA vizsgálat frissített, 2 éves utánkövetéssel kapott eredményei.^{4,5} A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a 2-éves utánkövetési idővel rendelkezésre álló adatok konzisztensek a korábbi adatzárás eredményeivel.
- szisztematikus irodalomkutatás eredményei (ALK inhibitorok NSCLC agyi metasztatizisokra gyakorolt hatásossága).⁶ Konklúzió: „Az ALK inhibitorok hatásosnak mutatkoztak mind korábban nem kezelt, mind korábban kezelt betegek kezelésében, hasonló IC ORR és IC DCR mellett, vonalbeliségtől függetlenül.”
- Cochrane metaanalízis eredményei (ALK inhibitorok agyi metasztatizissal rendelkező NSCLC-s betegek körében).⁷ Konklúzió: „A rendelkezésre álló adatok alapján az ALK-gátló terápiák szignifikáns terápiás előnyt biztosítanak a kemoterápiával szemben a CNS hatásosságot tekintve. Az eredmények alapján az ALK-gátlók az agyi területen kifejtett hatásukat illetően egyértelműen hatásos terápiás lehetőségnek bizonyultak a korábbi ALK-gátló terápiák alkalmazásától függetlenül.”

A 2020-ban benyújtott kérelem egészség-gazdaságtani szempontból a korábbi beadványhoz képest a költséginputok frissítését követően ismertette az elemzés eredményeit, valamint a nemzetközi technológia-értékelő irodáknál elérhető információkat.

Jelen kérelem során a Kérelmező az előző, 2020-ban megfogalmazott kérelmét változtatás nélkül nyújtotta be, melyről a mellékelt kísérőlevélben nyilatkozik.

A Technológia-értékelő Főosztály az alábbi kiegészítő megjegyzéseket teszi jelenlegi, illetve korábbi kérelmekkel kapcsolatban.

A Főosztály irodalomkeresése során nem volt azonosítható olyan változás a klinikai irányelvekben, illetve olyan új publikált vizsgálati eredmény, mely a kérelem korábbi orvosszakmai szempontú értékelését és konklúzióját érdemben befolyásolná.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az Alunbrig 30 mg filmtabletta, 28x a dóziscsökkentés esetén alkalmazandó a megfelelő dózis eléréséhez. A kezelési kezdőcsomag az alkalmazási előírás szerinti első 28 napos ciklus dózisát fedi le. Az összehasonlíthatóság kedvéért a TéF kiszámolta az első 28 napos ciklus költségéből kalkulált mg ár változását 2019 és 2021 között, mely rendre XXX Ft/mg, XXX Ft/mg és XXX Ft/mg. Az alacsonyabb kérelmezett ár okán a készítmény költséghatékonysági és költségvetési hatás eredményei kedvezőbbé válnak.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy az alektinib és a pemetrexed esetén sikeres közbeszerzési eljárás zajlott le^{8,9}, melynek eredményeképp a PUPHA-ban szereplő publikus listaártól eltérő árszint állt elő (pemetrexed esetén XXX Ft/mg, alektinib esetén XXX Ft/mg). A közbeszerzés eredményeképp előálló tényleges árszintek megegyeznek a 2020-ban benyújtott kérelem értékelésében is bemutatott árszinttel, ezáltal az egészség-gazdaságtani elemzés eredményei a tenderárakat figyelembe véve nem

változtak a 2020-ban bemutatott költséghatékonysági konklúzió, valamint a költségvetési hatás tekintetében.

A Kérelmező a jelen kérelemhez mellékelt kísérőlevélben nyilatkozik arról, hogy az előző kérelem benyújtása óta nem jelent meg olyan információ, mely módosítaná a korábbi kérelem eredményeit, következtetéseit, ennek okán az előző 2020-ban megfogalmazott kérelmét változtatás nélkül nyújtotta be, továbbá elfogadja a korábban benyújtott elemzésekre adott TéF értékeléseket, valamint a TÉB döntéseket a kérelmezett indikációkban.

A nemzetközi technológia-értékelő irodák vonatkozásában nem történt lényeges változás a másodvonalas indikációban:

A NICE támogatja a brigatinib terápiát a jelen kérelemmel megegyező indikációban „*simple discount patient access scheme*” keretében.¹⁰ A brigatinib költséghatékonysági vizsgálata a ceritinibbel összehasonlítva történt.

Az SMC támogatja a brigatinib terápiát a korábban krizotinibbel kezelt, ALK-pozitív, előrehaladott nem kis-sejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegek esetén „*Patient Access Scheme*” keretében.¹¹ Az elemzésben a vizsgált komparátor a ceritinib-kezelés volt.

Az NCPE rapid értékelésében a készítmény teljes technológiaértékelésének elkészítését javasolta, a HSE 2019. júniusában, ártárgyalásokat követően támogatásba vette a brigatinib terápiát a másodvonalas indikációban.¹²

A G-BA értékelésében a brigatinib javára nem tudott megállapítani hozzáadott előnyt a ceritinibbel vagy az alektinibbel szemben.¹³

A CADTH nem támogatja a brigatinib finanszírozását¹⁴, a HAS nem tudott megállapítani hozzáadott előnyt¹⁵.

Az ICER-Review esetén nem volt azonosítható technológia-értékelés a brigatinib jelen kérelem szempontjából releváns indikációjában.¹⁶

Az Alunbrig készítmények előzményei elsővonalas indikációban

Az **Alunbrig 180 mg filmtabletta** készítmény elsővonalra vonatkozó kérelme 2020.07.28-án érkezett a Technológia-értékelő Főosztályra 2020.09.09-i véleményezési határidővel, mely 2020.09.23-ra módosult.

A kérelem a nevezett termék **tételes** támogatását kérte a következő létesítésre javasolt indikációs ponton:

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

A **Technológia-értékelő Bizottság** 2020.10.14-én tárgyalta a brigatinib befogadási kérelmét az elsővonalas indikációban.

Jelen kérelem során a Kérelmező, az előző 2020-ban megfogalmazott kérelmét változtatás nélkül nyújtotta be, melyről a mellékelt kísérőlevélben nyilatkozik.

A Főosztály irodalomkeresése során nem volt azonosítható olyan változás a klinikai irányelvekben, illetve olyan új publikált vizsgálati eredmény, mely a kérelem korábbi orvosszakmai szempontú értékelését és konklúzióját befolyásolná.

A Technológia-értékelő Főosztály az alábbi kiegészítő megjegyzést teszi jelen, illetve korábbi kérelmekkel kapcsolatban.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy az alektinib esetén sikeres közbeszerzési eljárás zajlott le⁸, melynek eredményeképp a PUPHA-ban szereplő publikus listaártól eltérő árszint állt elő (XXX Ft/mg). A közbeszerzés eredményeképp előálló tényleges árszint megegyezik a 2020-ban benyújtott kérelem értékelésében is bemutatott árszinttel, ezáltal az egészség-gazdaságtani elemzés eredménye a tenderárakat figyelembe véve nem változtak a 2020-ban bemutatott költséghatékonyági konklúzió, valamint a költségvetési hatás tekintetében.

A nemzetközi technológia-értékelő irodáknál az elsővonalas kérelemre vonatkozóan az alábbi információk frissültek:

A NICE esetén 2021. január 27-én publikálta a technológia-értékelését elsővonalas indikációban, mely alapján javasolja a brigatinib támogatását (*commercial arrangement* esetén).¹⁷

Az SMC támogatja a brigatinib terápiát a korábban ALK-inhibitor terápiával nem kezelt, ALK-pozitív, előrehaladott nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek esetén „Patient Access Scheme” keretében.¹⁸ Az összehasonlítás TKI-kezelésekkel szemben történt.

Az NCPE rapid értékelést követően nem javasolja a brigatinib támogatását a kérelmezett áron.¹⁹

A G-BA értékelésében a brigatinib javára csekély mértékű hozzáadott előnyt állapított meg a krizotinibbel vagy az alektinibbel szemben agyi áttéttel nem rendelkező, míg jelentős mértékű hozzáadott előnyt állapított meg az agyi metasztázissal rendelkező betegek körében a jelen kérelemmel megegyező, elsővonalas indikációban.²⁰

A CADTH támogatja a brigatinib terápiát a költséghatékonyság javítása esetén, illetve a brigatinib publikus ára nem haladhatja meg az alektinib publikus árát.²¹

A HAS javasolja a brigatinib támogatását (kismértékű klinikai többlet-előny) a jelen kérelem szempontjából releváns indikációban.²²

Az ICER-Review esetén nem volt azonosítható technológia-értékelés a brigatinib jelen kérelem szempontjából releváns indikációjában.²³

3. Konklúzió

A benyújtott kérelem és mellékletei a 2020-ban benyújtott, 200716/1-2 NEAK regisztrációs számú beadványaihoz képest nem tartalmaznak módosításokat.

A Kérelmező kiegészítésként változatlan formában bemutatta az orvosszakmai és egészség-gazdaságtani mellékleteket, illetve a hivatkozott szakirodalmi forrásokat, továbbá egy vezetői összefoglalót mellékel a készítmény kérelmének előzményeiről, a korábbi elemzések főbb eredményeiről.

A változatlan formában benyújtott befogadási kérelem alapján nem értelmezhető a TéF korábbi véleményének módosítása. Tekintettel az eljárási folyamat sajátos jellemzőire, a TéF nem módosítja korábbi véleményét.

A TéF felhívja a figyelmet arra, hogy a kérelem változtatás nélküli újbóli benyújtása kerülendő gyakorlat. A kérelem ismételt benyújtása esetén javasolt figyelembe venni az OGYÉI publikus weblapján elérhető ajánlásgyűjtemény²⁴ szempontjait.

-
- ¹ Reckamp K, Lin HM, Huang J, et al. Comparative efficacy of brigatinib versus ceritinib and alectinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Curr Med Res Opin*. 2019 Apr;35(4):569-576. doi: 10.1080/03007995.2018.1520696. Epub 2018 Oct 5.
- ² Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018(29) suppl. 4. Updated version (2019. szeptember 18.) by the ESMO Guidelines Committee. Elérhető: <https://www.esmo.org/content/download/227453/3874538/1>
- ³ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small Cell Lung Cancer. Version 6.2020. June 15, 2020. Elérhető: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_blocks.pdf
- ⁴ Huber RM, Kim DW, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer: Efficacy Updates and Exploratory Analysis of CNS ORR and Overall ORR by Baseline Brain Lesion Status. Presented at the 54th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, June 1–5, 2018, Chicago, Illinois
- ⁵ Huber RM, Hansen KH, Rodríguez LPA, et al. Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 19 November 2019.
- ⁶ Petrelli F, Lazzari C, Ardito R, et al. Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: A systematic review and pooled analysis of 21 studies. *PLoS One*. 2018 Jul 27;13(7):e0201425. doi: 10.1371/journal.pone.0201425. eCollection 2018. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6063430/>
- ⁷ Zhang Z, Guo H, Lu Y, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibitors in non-small cell lung cancer patients with brain metastases: a meta-analysis. *J Thorac Dis* 2019;11(4):1397-1409
- ⁸ <https://kereso-core.kozbeszerzes.hu/megtekintes/kozbeszerzes/59406/> [2021.04.19.]
- ⁹ <https://kereso-core.kozbeszerzes.hu/megtekintes/kozbeszerzes/3713/> [2021.04.19.]
- ¹⁰ NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta571/documents/final-appraisal-determination-document> [2021.04.23.]
- ¹¹ SMC: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4449/brigatinib-alunbrig-final-may-2109-for-website.pdf> [2021.04.23.]
- ¹² NCPE: <http://www.ncpe.ie/drugs/brigatinib-alunbrig/> [2021.04.23.]s
- ¹³ G-BA: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3859/2019-07-04_AM-RL-XII_Brigatinib_D-434_BAnz.pdf [2021.04.23.]
- ¹⁴ CADTH: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10167BrigatinibNSCLC_FnRec_approvedbyChair_NOREDACT_Post_01AUG2019_final.pdf [2021.04.23.]
- ¹⁵ HAS: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/alunbrig_summary_ct17577.pdf [2021.04.23.]
- ¹⁶ ICER-REVIEW: <https://icer.org/explore-our-research/assessments/> [2021.04.23.]
- ¹⁷ NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta670> [2021.04.23.]
- ¹⁸ SMC: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brigatinib-alunbrig-abb-smc2314/> [2021.04.23.]
- ¹⁹ NCPE: <http://www.ncpe.ie/drugs/brigatinib-alunbrig-hta-id-20031/> [2021.04.23.]
- ²⁰ G-BA: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/547/#beschluesse> [2021.04.23.]
- ²¹ CADTH: <https://www.cadth.ca/brigatinib-alunbrig-anaplastic-lymphoma-kinase-positive-non-small-cell-lung-cancer-details> [2021.04.23.]
- ²² HAS: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/alunbrig_09092020_summary_ct18594.pdf [2021.04.23.]
- ²³ ICER-REVIEW: <https://icer.org/explore-our-research/assessments/> [2021.04.23.]
-



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

²⁴ OGYÉI TéF Ajánlások: https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/Gyogyszerek_TeF_Ajanlasok_20190416.pdf