

Forma patvirtinta
Valstybinės vaistų kontrolės
tarnybos prie Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministerijos
viršininko 2021 m. lapkričio 12 d.
įsakymu Nr. (1.72E)1A-1418
(Valstybinės vaistų kontrolės
tarnybos prie Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministerijos
viršininko 2022 m. d.
įsakymo Nr. redakcija)

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS
PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

Alunbrig 30 mg, 90 mg, 180 mg plėvele dengtos tabletės

Brigatinibas

STV – 40

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	UAB Takeda
1.2	Registracijos data	2018 m. lapkričio 22 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsiuose)	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne
1.5	STV paraiškos pobūdis	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
1.6	Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti vaistinio preparato indikacija (-os) Kodas pagal TLK-10 AM	Alunbrig kaip monoterapija skirtas gydyti teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergantiems suaugusiems pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti ALK inhibitoriumi. C34
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Pagal registruotą terapinę indikaciją.
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkamas

	Tiesioginis palyginimas su krizotinibu Netiesioginis palyginimas su ceretinibu ir alektinibu	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkamas
--	---	---

1.8 Kitų valstybių atsakingų institucijų atlikto Sveikatos technologijų vertinimo (toliau – STV) išvados

STV agentūros pavadinimas, šalis	STV vertinimas atliktas	Klinikinio vertinimo išvada	Farmakoekonominio vertinimo išvada
Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. sausio 27 d.	Rekomenduojama kaip dar viena gydymo galimybė teigiamu anaplatinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergantiems suaugusiems pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti ALK inhibitoriumi.	Po derybų dėl kainos buvo priimta išvada, kad brigatinibo kompensavimas, tikėtina, bus racionalus kaštų naudingumo atžvilgiu, todėl brigatinibą rekomenduojama kompensuoti.
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. balandžio 21 d.	Rekomenduojama gydymui pacientams su teigiamu anaplatinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergantiems suaugusiems pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti ALK inhibitoriumi, jeigu bus pasiekiamas priimtinas kaštų efektyvumas.	Rekomenduojama kompensuoti su sąlyga, kad kaštų efektyvumas bus pagerintas ir kad planinės išlaidos brigatinibui neviršys išlaidų alektinibui.

Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2020 m. rugpjūčio 6 d.	Kompensuoti nerekomenduojama pagal pateiktą kainą.	Kompensuoti nerekomenduojama pagal pateiktą kainą ir pilnas STV vertinimas nerekomenduojamas. Tačiau po konfidencialių derybų vaistas buvo įtrauktas į kompensavimo sąrašus (neatlikus pilno vertinimo).
---	---	--	--

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Plaučių vėžys skirstomas į 2 pagrindinius tipus: smulkiųjų ląstelių (~ 10% – 15% visų atvejų) ir nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV; ~ 80% – 85% visų atvejų). NSLPV skirstomas į 3 pagrindinius potipius:

- adenokarcinoma (~ 40%);
- plokščiųjų ląstelių karcinoma (25% – 30%);
- didžiųjų ląstelių karcinoma (10% – 15%).

Šiuo metu yra identifikuota visa eilė NSLPV genominių pokyčių ir sukurti atitinkami vaistiniai preparatai. Prašomai kompensuoti indikacijai svarbaus genominio NSLPV pokyčio – ALK translokacijos paplitimas svyruoja nuo 3% iki 5% (ALK+ NSLPV). ALK+ NSLPV yra jautrus gydymui ALK tirozino kinazės inhibitoriais (TKIs).

Viena svarbiausių ALK+ NSLPV sergančių pacientų išskirtinių charakteristikų – nerūkytas anamnezėje. Kitos svarbios ALK+ NSLPV charakteristikos :

- jaunesnis pacientų amžius (amžiaus mediana - 52 m.);
- vyraujanti adenokarcinomos histologija;
- kitų genetinių pokyčių nebuvimas (EGFR, KRAS);
- dažnos metastazės smegenyse.

Dauguma ALK+ NSLPV atvejų diagnozuojami esant išplitusiai ligos formai. ALK+ NSLPV dažnai metastazuoja į centrinę nervų sistemą (CNS). Nustatant diagnozę CNS metastazės aptinkamos apie 30% pacientų. CNS metastazės ženkliai pablogina pacientų gyvenimo kokybę. CNS metastazės taip pat susiję su padidėjusia progresavimo ir mirtingumo rizika. Dėl blogo pirmos kartos ALK TKI (krizotinibo) prasiskverbimo per hematoencefalinį barjerą CNS metastazių gydymo rezultatai yra blogi.

Lietuvoje, kaip ir daugelyje kitų Europos šalių, pirmos eilės išplitusio ALK+ NSLPV gydymui rekomenduojami kompensuojami ALK TKI krizotinibas, ceritinibas ir alektinibas. Šie vaistiniai preparatai ir yra laikomi tinkamu palyginamuoju gydymu brigatinibui.

Palyginamajam efektyvumui ir klinikiniam veiksmingumui pagrįsti Pareiškėjas pateikė tiesioginį klinikinį tyrimą ALTA-1L bei netiesioginį brigatinibo palyginimą su kitais tos pačios grupės Lietuvoje kompensuojamais ALK TKI ceritinibu bei alektinibu. ALTA-1L - tai randomizuotas 1:1, 3 fazės, atviras, atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, kuriame brigatinibas buvo lyginamas su krizotinibu. Į tyrimą įtraukti išplitusiu ALK+ NSLPV sergantys suaugusieji, anksčiau negydyti ALK

TKI inhibitoriumi, santykiu 1:1 pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti į brigatinibo 180 mg 1k./d. (7-ių dienų gydymo pradžia skirta dozė - 90 mg 1k./d.) dozės grupę ir krizotinibo 250 mg 2 k./d. dozės grupę. Pirminė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo, vertinta, jog ši vertinamoji baigtis yra surogatinė išplitusiam NSLPV. Apskaičiuotą 12 mėnesių išgyvenamumą be ligos progresavimo pasiekė 67 % pacientų brigatinibo grupėje (95 % PI 56-75) ir 43 % pacientų (95 % PI 32-53) krizotinibo grupėje, nustatytas RS ligos progresavimui ar mirčiai 0,49 (95 % PI 0,33-0,74), $p < 0,001$. Taip pat papildomai pateikti duomenys po 24,9 mėn. pacientų stebėjimo: išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana brigatinibo grupėje buvo 24,0 mėn. (95 % PI 18,5 – NE), krizotinibo išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 11,0 mėn. (95 % PI 9,2 – 12,9). Bendrasis išgyvenamumas statistiškai reikšmingai nesiskyrė tiek brigatinibo, tiek krizotinibo grupėse. Vertinant brigatinibo saugumą, dažniausios nepageidaujamos reakcijos ALTA-1L tyrime buvo viduriavimas, kuris pasireiškė 52 % brigatinibo grupės pacientų ir 56 % krizotinibo grupės pacientų. Padidėjusi kreatinfosfokinazės koncentracija buvo nustatyta 46 % brigatinibo grupės pacientų ir 17 % krizotinibo grupės pacientų. Kosulys ir hipertenzija buvo nustatyta 32 – 35 % brigatinibo grupės pacientams ir 8 – 20 % krizotinibo grupės pacientų. Pykinimas labiau pasireiškė krizotinibo grupėje 58 % pacientų, o brigatinibo grupėje tokių pacientų buvo 30 %. Bendrai brigatinibo grupėje pasireiškė 13 % su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų, kurios lėmė gydymo nutraukimą, o krizotinibo grupėje tokių nepageidaujamų reakcijų buvo 9 %.

Pareiškėjas taip pat pateikė netiesioginį brigatinibo palyginimą su alektinibu bei ceritinibu pagal išgyvenamumą be ligos progresavimo, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp šių vaistų nustatyta nebuvo.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Į ekonominę analizę įtraukti pacientai atitinka kompensacijai teikiamas terapines indikacijas. Ekonominiame vertinime pacientų populiaciją sudaro teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergantys suaugusieji pacientai, kurie anksčiau nebuvo gydyti ALK inhibitoriumi.

Pacientų pogrupiai analizuojami nebuvo.

Pirminė pateikta ekonominė analizė buvo kaštų naudingumo analizė. Atliekant pateiktos paraiškos duomenų vertinimą buvo nustatyta, kad brigatinibo pranašumo modeliavimas prieš palyginamuosius vaistinius preparatus yra neaiškus dėl tiesioginio palyginimo duomenų nebrandumo, netiesioginio palyginimo neapibrėžtumo, todėl manytina, kad brigatinibo palyginamasis efektyvumas ir klinikinis veiksmingumas yra iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinicine praktika (t. y. lyginant su kitais tirozino kinazės inhibitoriais). Todėl pareiškėjui teikiant paraiškos trūkumus buvo siūloma pateikti kaštų mažinimo analizę kurioje brigatinibo kaštai būtų lyginami su krizotinibo, alektinibo bei ceritinibo kaštais. Pareiškėjas šią prašomą analizę pateikė. Šioje pateiktoje kaštų mažinimo analizėje yra lyginamos vienerių metų gydymo išlaidos. Analizė atlikta iš PSDF biudžeto perspektyvos, įtraukti tiesiogiai su sveikatos sistema susiję kaštai. Tai atitinka teisės aktuose nustatytus paraiškos rengimo taisyklių reikalavimus.

Pareiškėjas, atlikdamas ekonominę kaštų mažinimo analizę, taiko prielaidą, kad gydymo trukmė bus vienoda. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad vaistų vartojimo trukmė, tikėtina skiriasi tarp lyginamų vaistinių preparatų. ALK inhibitoriai vartojami tol, kol yra klinikinė nauda, o tai dažniausiu atveju reiškia, kad šie vaistai bus vartojami iki ligos progresavimo įvykio arba netoleravimo. Todėl gydymo trukmę geriausiai apibrėžia gydymo trukmės klinikiniuose tyrimuose įrodymai (gydymo trukmės mediana), jei tokie duomenys yra prieinami.

Atkreiptinas dėmesys, kad brigatinibo gydymo trukmės mediana yra ilgesnė už IBLP medianos trukmę. Tai rodo, kad dalis pacientų po ligos progresijos toliau tam tikrą laiką vartojo brigatinibą. Dėl šios priežasties tarnyba mano, kad skirtingų ALK inhibitorių gydymo trukmės palyginimas gali būti netikslus, todėl ekonominėje analizėje siūlo gydymo trukmę nustatyti pagal ALK inhibitorių IBLP rezultatus.

Tarnyba, apskaičiuodama kaštų mažinimo analizės rezultatus, pagrindiniame scenarijuje brigatinibui ir alektinibui taiko vienodą gydymo trukmę (24 mėn.). Taip daroma dėl to, kad:

1. tai būtų konservatyvesnė prielaida nei taikant IBLP medianų trukmes;
2. atsižvelgiama į pareiškėjo prieš tai teiktą kaštų naudingumo analizę, kurioje modeliuojama brigatinibo ir alektinibo gydymo trukmės mediana buvo labai panaši, atitinkamai 24,8 mėn. brigatinibui ir 23,9 mėn. alektinibui.

3. atsižvelgiama į brigatinibo atitinkamos paraiškos vertinimus kitų šalių agentūrose – pvz., NICE savo vertinime brigatinibui ir alektinibui taikė vienodą gydymo trukmę - buvo taikoma brigatinibo gydymo trukmė, nustatyta klinikiniame tyrime, tiek brigatinibui, tiek alektinibui (24 mėn.).

Pareiškėjas skaičiuojant palyginamojo gydymo vidutinius kaštus atsižvelgia į pacientų skaičių, kurie vartoja skirtingus ALK inhibitorius. Remiantis 2022 m. I-III ketvirčių kompensuojamųjų vaistų išdavimo duomenimis, 85 proc. pacientų vartojo alektinibą, 10 proc. krizotinibą, 5 proc. ceritinibą.

Diskontavimas kaštams nėra taikomas. Tarnyba tai vertina kaip trūkumą, ypač vertinant gydymo alternatyvų kaštus taikant skirtingą gydymo trukmę. Tačiau poveikis analizės rezultatui dėl itin trumpo laiko perspektyvos tikėtina yra minimalus.

Tarnyba baziniame scenarijuje analizės rezultatus apskaičiuoja ALK inhibitorių gydymo trukmei taikant IBLP rezultatus, o alektinibui taikant brigatinibo IBLP rezultata. Remiantis šiais skaičiavimais, brigatinibas yra pigesnė gydymo alternatyva lyginant su bendrais (apskaičiuotais pagal svertinį suvartojimo vidurkį) kitų TLK inhibitorių gydymo kaštais.

Tarnybos apskaičiuotas analizės rezultatas pateiktas lentelėje.

15.1.2. lentelė. Analizės rezultatas taikant Tarnybos taikomas pagrindinio atvejo prielaidas

Vaistas	Paros gydymo kaina, Eur	Gydymo trukmė	Gydymo kaina, Eur	Suvartojimo dalis	Visos gydymo išlaidos, Eur
Brigatinibas 30 mg	(neviešinama)	7	(neviešinama)		(neviešinama)
Brigatinibas 180 mg	(neviešinama)	723	(neviešinama)		
Krizotinibas 250 mg	135,07	338	45 653	10%	103 115,88
Ceritinibas 150 mg	89,96	505	45 428	5%	
Alektinibas 150 mg	155,16	730	113 270	85%	
				Skirtumas	(neviešinama) (neviešinama)

4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta.

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

6. IŠVADA

Rekomenduojama kompensuoti	Rekomenduojama nekompensuoti
Palyginamasis efektyvumas	
<input type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis <input checked="" type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis <input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat <input type="checkbox"/> 33.1 yra neįrodytas kaip didesnis <input type="checkbox"/> 33.1. pateikti duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti
Klinikinis veiksmingumas	
<input type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinikine praktika <input checked="" type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinikine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinikine praktika <input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinikine praktika
Kaštų naudingumas	
<input type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę <input checked="" type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, lyginant su įprasta klinikine praktika	<input type="checkbox"/> 33.3. neatitinka referencinės naudingumo vertės Lietuvos Respublikoje <input type="checkbox"/> 33.3. gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, lyginant su įprasta klinikine praktika <input type="checkbox"/> 33.3. pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti

7. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, punktu 34.3. **kompensuoti** vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją be skyrimo sąlygų, taikant

pareiškėjo atnaujintą kainą, dėl iš esmės nesiskiriančio gydymo efektyvumo ir sukuriamos naudos pacientų sveikatai, lyginant su įprasta klinikiška praktika, ir dėl mažesnių gydymo kaštų dydžio (kaštų minimizavimas).