

Brigatinib (Alunbrig) na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc s pozitivitou ALK

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie
(Číslo žiadosti: 23794, 23795, 23796, 23797, ATC skupina: L01XE43, ŠÚKL kód: 0642D, 0644D, 9788C, 9790C)

Zadávatel: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358/2021 Z.z.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 27.6.2022

Vedúci projektu: MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC

Tím projektu: Lucia Grajcarová MSc., MUDr. Matej Palenčár

Problematika: Rakovina pľúc je druhým najčastejším typom nádorového ochorenia. Nemalobunkový karcinóm pľúc (non-small lung cancer, *NSCLC*) predstavuje 80% - 90% prípadov, z nich malú časť tvoria pacienti s genetickou prestavbou proteínu kináza *anaplastického lymfómu*, ALK (ochorenie v skratke *ALK+ NSCLC*). Prestavba ALK prispieva k rastu a prežívaniu nádorových buniek. Oproti iným karcinómom pľúc sa toto ochorenie častejšie vyskytuje u mladších pacientov a nefajčiarov. Väčšinou je ochorenie diagnostikované v pokročilom štádiu, čo výrazne skracuje dobu prežívania. Pacienti trpiaci *ALK+ NSCLC* v pokročilých štádiách typicky užívajú cieľnú liečbu inhibítormi ALK alebo chemoterapiu. Brigatinib je inhibítor ALK, ktorý na Slovensku v súčasnosti nie je kategorizovaný. Držiteľ registrácie žiada o jeho kategorizáciu pre pacientov v prvej línii liečby a pre pacientov, ktorí boli predtým liečení krizotinibom (tiež inhibítor ALK).

Cieľ: Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie ministerstva vo veci kategorizácie.

Výskumná otázka:

1. Je brigatinib v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte u špecifickej patientskej populácie s ochorením nemalobunkový karcinóm pľúc s pozitivitou kinázy anaplastického lymfómu, *ALK+ NSCLC*, účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky (viď tabuľka 1)?
2. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty?

Pozn.: Hodnotenie NIHO neposudzuje nákladovú-efektívnosť liečiva brigatinibu (Alunbrig). Podľa výpočtov držiteľa registrácie je počet pacientov s *ALK+ NSCLC* vhodných na liečbu liekom Alunbrig podľa registrovanej indikácie v SR nižší ako 1:50 000. Z tohto dôvodu podľa zákona č. 363/2011 Z.z. tento liek na Slovensku nemusí spĺňať podmienku nákladovej efektívnosti.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

| | |
|--------------------------------------|--|
| Populácia (z angl. Population) | <p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacienti s nemalobunkovým karcinómom pľúc s prestavbou špecifického proteínu - pozitívitou kinázy anaplastického lymfómu (<i>ALK+ NSCLC</i>). MKCH-10¹: C34.90 Zhubný nádor priedušiek alebo pľúc, bez špecifikácie MeSH²: Non-small cell lung cancer <p>Populácia podľa EMA³:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dospelí pacienti s pokročilým <i>ALK+ NSCLC</i>, ktorí predtým neboli liečení inhibítorom ALK. Dospelí pacienti s pokročilým <i>ALK+ NSCLC</i>, ktorí boli predtým liečení krizotinibom. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> V prvej línii dospelí pacienti s pokročilým <i>ALK+ NSCLC</i>. Dospelí pacienti s pokročilým <i>ALK+ NSCLC</i>, ktorí boli predtým liečení krizotinibom. |
| Intervencia (z angl. Intervention) | <ul style="list-style-type: none"> Brigatinib patrí medzi liečivá určené pre cieľenú systémovú liečbu ochorenia <i>ALK+ NSCLC</i>. Brigatinib je inhibítor tyrozínkinázy cieľný práve na ALK, čím spomaľuje šírenie nádorových buniek v pokročilom štádiu. Brigatinib sa užíva v tabletovej forme perorálne v dávke 90 mg jedenkrát denne počas prvých 7 dní a potom 180 mg jedenkrát denne. Liečba trvá, kým sa preukazuje klinická účinnosť. MeSH: brigatinib |
| Komparátor (z angl. Control) | <ul style="list-style-type: none"> Komparátorom v prvej línii je komparátorom cieľená systémová liečba alectinibom (inhibítorom ALK). Po predchádzajúcej liečbe krizotinibom je komparátorom chemoterapia založená na pemetrexede (+ cisplatina/karboplatina). MeSH: alectinib, pemetrexed |
| Ukazovatele (z angl. Outcomes) | |
| Klinická účinnosť | <ul style="list-style-type: none"> Celkové prežívanie (overall survival, OS). Prežívanie do progresie (progression-free survival, PFS). V prípade NSCLC sa pre vyhodnotenie progresie môžu používať hodnotiace kritériá pre solídne nádory škály RECIST. Kvalita života podľa patientskeho dotazníka EORTC-QLQ-C30. Dotazník je určený pre pacientov s nádorovým ochorením a meria kvalitu ich života v oblastiach funkčného stavu, symptómov ochorenia a celkovú kvalitu života. |
| Bezpečnosť | <p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nežiadúce účinky stupňa 3 a 4. <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2. <p>Počet pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p> |
| Dizajn štúdií (z angl. Study design) | |
| Klinická účinnosť | <p>Randomizované kontrolované štúdie</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie (Network) Meta-analýzy</p> |
| Bezpečnosť | <p>Randomizované kontrolované štúdie</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie (Network) Meta-analýzy</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> |

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia

² Medical Subject Headings; nadpisy medicínskych pojmov; slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach

³ European Medicines Agency

| | |
|---|---|
| Ekonomické hodnotenie | Bez ekonomického hodnotenia. Podľa výpočtov držiteľa registrácie je počet pacientov s <i>ALK+ NSCLC</i> vhodných na liečbu liečivom brigatinib obsiahnutým v lieku Alunbrig podľa registrovanej indikácie v SR nižší ako 1:50 000. Z tohto dôvodu podľa zákona č. 363/2011 Z.z. tento liek na Slovensku nemusí spĺňať podmienku nákladovej efektívnosti. |
| Etické, organizačné, sociálno-pacientské a právne aspekty | Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia |

Metodický postup:

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Klinické postupy vypracované EHA-ESMO a odporúčania UpToDate
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach zahraničných relevantných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií
- Vstupy od odborných spoločností
- Vstupy od patientskych organizácií

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁴, SÚKL⁵)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁶, IQWiG⁷, CADTH⁸, HAS⁹, ZIN¹⁰)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od odborných spoločností
- Vstupy od patientskych organizácií
- Výsledky hodnotenia

⁴ National Institute for Health and Care Excellence

⁵ Státní ústav pro kontrolu léčiv

⁶ Scottish Medicines Consortium

⁷ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

⁸ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

⁹ La Haute Autorité de santé

¹⁰ Zorginstituut Nederland

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA agentúr?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje pri spoločných komparátoroch sa vo vyhľadávaní zdrojov zamerať na literatúru publikovanú až od času týchto hodnotení a predchádzať tak duplicitnej práci. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnotených a jazyku hodnotení.

Otázka 3: Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.