



Národný inštitút  
pre hodnotu  
a technológie  
v zdravotníctve

Hodnotenie  
č. 3 /2022

## Liečivo brigatinib (Alunbrig) na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc s pozitivitou ALK pre pacientov v prvej línii a v druhej a vyšších líniiach po predchádzajúcej liečbe krizotinobom

### Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

23794, 23795, 23796, 23797

ATC skupina:

L01XE43

ŠÚKL kód:

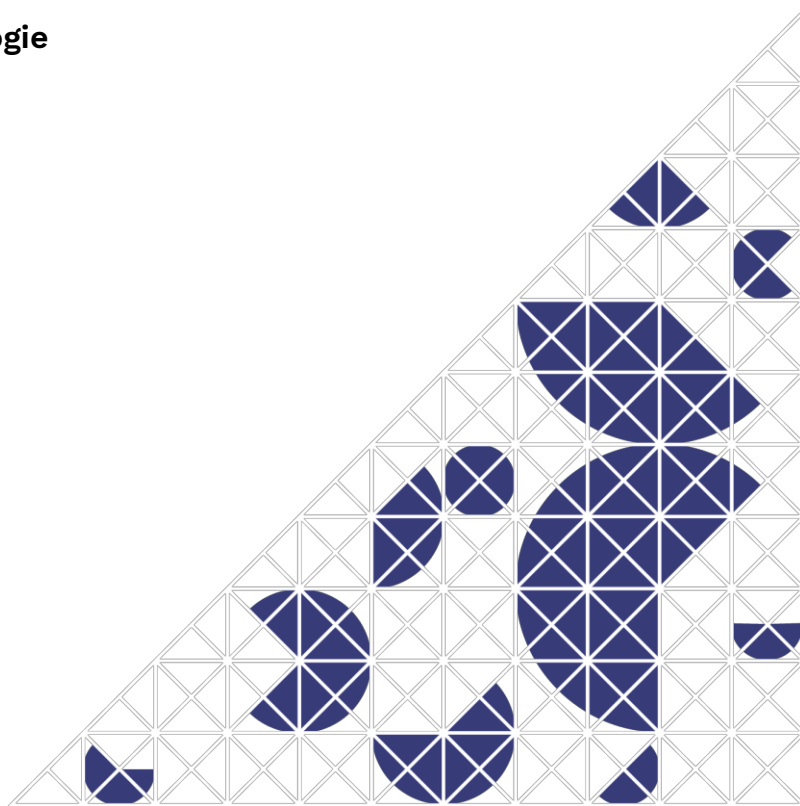
0642D, 0644D, 9788C, 9790C

Publikované dňa:

25. 6. 2022

Link:

<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



## **INFORMÁCIE O OBSAHU**

### **Vydavateľ:**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

### **Zodpovedný za obsah:**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

<http://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle

<http://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: 3 /2022

## Obsah

Obsah .....	3
Záver odborného hodnotenia .....	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	8
1. Predmet hodnotenia .....	9
1.1. Výskumné otázky .....	9
1.2. Inklúzne kritériá .....	9
2. Metóda .....	11
2.1. Výskumné podotázky .....	11
2.2. Zdroje používané pri tvorbe NIHO hodnotení .....	11
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza .....	12
2.4. Oslovení odborníci a pacientské organizácie .....	13
3. Úvod .....	14
3.1. Zdravotný problém a súčasné použitie technológie .....	14
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie .....	19
4. Hodnotenie klinického prínosu – prvá línia liečby .....	23
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu .....	23
4.2. Klinická účinnosť .....	24
4.3. Bezpečnosť .....	30
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu .....	31
5. Hodnotenie klinického prínosu – liečba brigatinibom po predošlej liečbe krizotinibom (druhá a vyššie línie liečby) .....	36
5.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu .....	36
5.2. Klinická účinnosť .....	36
5.3. Bezpečnosť .....	37
5.4. Diskusia o klinickej účinnosti .....	40
6. Ekonomické hodnotenie .....	43
6.1. Zhrnutie ekonomického hodnotenia .....	43
6.2. Hodnotenie dopadu na rozpočet [7] .....	45
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	47
7.1. Etická analýza .....	48
7.2. Organizačné aspekty .....	48
7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....	49
7.4. Právne aspekty .....	50
8. Zdroje .....	52
9. Prílohy .....	55
8.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov .....	55

8.2.	Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov .....	55
8.3.	Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov .....	60
8.4.	Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov .....	64
8.5.	Komunikácia s držiteľom registrácie.....	64

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá.....	9
Tabuľka 2: Brigatinib - úhrada za balenie požadovaná DR v SR.....	21
Tabuľka 3: Brigatinib - úhrada za balenie schválená v ČR .....	21
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií – účinnosť brigatinibu v prvej línii liečby.....	25
Tabuľka 5: Výsledky nepriameho porovnania brigatinibu a alektinibu predloženého DR v ukazovateli mortalita .....	27
Tabuľka 6: Porovnanie výsledkov klinických štúdií brigatinibu a alektinibu u pacientov s mozgovými metastázami v ukazovateli mortalita.....	28
Tabuľka 7: Výsledky nepriameho porovnania brigatinibu a alektinibu predloženého DR v ukazovateli chorobnosť: PFS-BIRC a PFS-INV.....	28
Tabuľka 8: Porovnanie výsledkov klinických štúdií brigatinibu a alektinibu u pacientov s mozgovými metastázami v ukazovateli mortalita.....	29
Tabuľka 9: Čas do zhoršenia celkového zdravotného stavu/kvalita života.....	30
Tabuľka 10: Výsledky v bezpečnosti klinických štúdií ALTA-1L a ALEX (finálne dáta) .....	30
Tabuľka 11: Podiel pacientov, ktorí znížili dávku liečiva kvôli nežiaducim účinkom v štúdií ALTA-1L .....	31
Tabuľka 12: Porovnanie výsledkov v účinnosti brigatinibu a alektinibu v štúdiách ALTA-1L a ALEX podľa času sledovania .....	32
Tabuľka 13: Výsledky meta-analýzy účinnosti a bezpečnosti inhibítorov ALK v porovnaní s krizotinibom - Cameron et al. (2022) .....	33
Tabuľka 14: Prehľad relevantných klinických štúdií – účinnosť v druhej a vyšších líniiach liečby.....	37
Tabuľka 15: Prehľad relevantných klinických štúdií – bezpečnosť v druhej a vyšších líniiach liečby.....	38
Tabuľka 16: Výsledky v bezpečnosti klinických štúdií ALTA a Study 101 (finálne dáta) .....	40
Tabuľka 17: Výsledky v bezpečnosti podľa nepriameho porovnania dodaného DR .....	40
Tabuľka 18: Odhadovaný počet pacientov užívajúcich brigatinib a dopad na rozpočet .....	45
Tabuľka 19: Suma úhrad za liek Alunbrig pre pacientov v 1. línii liečby, v eur .....	46

## Použité skratky

ALK+	Kináza anaplastického lymfómu	IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
ALT	Alaninaminotransferáza	ISPOR	The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research
AST	Aspartátaminotransferáza	ITT	Intention-to-treat
BIRC	Blinded Independent Review Committee	K-M	Kaplan-Meier
BM	Brain metastases	KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
BSC	Best Supportive Care	LPR	Liga proti rakovina
CADTH	Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health	MA	meta-analýza
CEA	Cost effectiveness analysis	MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparisons
CI	Confidence interval	MKCH	Medzinárodná klasifikácia chorôb
CNS	centrálne nervová sústava	MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva SR
ČOS	Česká onkologická spoločnosť	N/A	nedostupné
CPK	kreatínfosfokináza	NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ČR	Česká republika	NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
CT	computer tomography	NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
CUA	Cost utility analysis	NICE-ERG	NICE -Evidence review group
DR	držiteľ registrácie	NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
EBUS TBNA	endobronchiálna ultrazvukom riadená transbronchiálna ihlová aspirácia	NMA	network meta-analysis
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	NOR	Národný onkologický register
EGFR	Epidermal growth factor receptor	NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
EKG	elektrokardiogram	ORR	Overall response rate
EMA	European Medicines Agency	OS	Overall survival
EML4	echinoderm microtubule-associated protein-like 4	PFS	Progression-free survival
ERA	efficacy ranking analysis	PICO	Population, Intervention, Comparator, Outcome
ESMO	European Society for Medical Oncology	QALY	Quality-adjusted life years
ESS	effective sample size	RCT	Randomized controlled trial
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment	RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
FDA	Food and Drug Administration	ROS1	c-ros oncogene 1
FER	Farmakoeconomický rozbor	RR	Risk ratio
FISH	Fluorescence in situ hybridization	SMC	Scottish Medicines Consortium
HAS	Haute Autorité de Santé	SPC	Summary of product characteristics
HR	Hazard ratio	SUCRA	Surface under the cumulative ranking curve
HRQoL	Health-related quality of life	SÚKL	Státní ústav na kontrolu léčiv
HTA	Health technology assessment	TKI	Tyrosine Kinase Inhibitor
IGF-1R	insulin-like growth factor 1	TN	Treatment-naïve
IHC	imunohistochemia	USG	Ultrasonografia
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment	VZP	Verejné zdravotné poistenie
INV	Investigator	WHO	World Health Organisation
iPFS	intracranial progression-free survival	ZIN	Zorginstituut Nederland

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve odporúča

- Vyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Alunbrig v indikácii a) *ako monoterapia v prvej línii liečby u dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s pozitivitou kinázy anaplastického lymfómu (ALK)* iba za podmienky vyjednania zľavy z ceny.
- Nevyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Alunbrig v indikácii b) *ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s pokročilým NSCLC s pozitivitou ALK predtým liečených krizotinibom.*

### Odôvodnenie

V indikácii a) *ako monoterapia v prvej línii liečby u dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s pozitivitou kinázy anaplastického lymfómu (ALK)*

1. NIHO považuje komparatívnu účinnosť a bezpečnosť brigatinibu a jeho jediného komparátora alektinibu za nejasnú. Výsledky predloženého nepriameho porovnania sú spojené s neistotou u pacientov v zahrnutých štúdiách, nezrelosťou údajov v celkovom prežívaní (z angl. overall survival, OS), ako aj veľkou mierou crossoveru v štúdiu s brigatinibom. Na rozdiel od DR, NIHO nepovažuje výsledky predloženého nepriameho porovnania za dôkaz ekvivalencie brigatinibu a alektinibu. Predložené nepriame porovnanie brigatinibu a alektinibu sa nevenuje ukazovateľom bezpečnosti.
2. Novšie dáta z klinických štúdií a dohľadanej meta-analýzy od Cochrane Collaboration zároveň naznačujú porovnateľnú účinnosť brigatinibu a alektinibu. Naivné porovnanie štúdií ALTA-1L a ALEX naznačuje vyššiu účinnosť brigatinibu v PFS u pacientov s mozgovými metastázami na začiatku liečby. Podľa NICE a oslovených odborníkov má brigatinib a alektinib podobný bezpečnostný profil. Oslovení odborníci zároveň uvádzajú, že kvôli miernym odlišnostiam v bezpečnostnom profile je brigatinib vhodnejší pre určitú skupinu pacientov (napr. pre pacientov s poškodením pečene alebo bradykardiou).
3. Na druhej strane dohľadaná meta-analýza naznačuje nižšiu bezpečnosť brigatinibu oproti alektinibu v rámci závažných nežiaducich účinkov. Vyššia účinnosť brigatinibu oproti alektinibu v intrakraniálnom prežívaní bez progresie (z angl. progression free survival, PFS) nebola preukázaná. Meta-analýzy porovnávajúce účinnosť brigatinibu a alektinibu v PFS u pacientov s mozgovými metastázami mali nekonzistentné výsledky.
4. Analýza užitočnosti nákladov predložená DR, vychádzajúca z výsledkov metódy anchored MAIC, ktorú preferuje NIHO, ukazuje klinickú inferioritu brigatinibu oproti alektinibu. Tento aspekt vytvára pri predmetnej žiadosti na Slovensku špecifickú situáciu: pri liečbe brigatinib sa nevyžaduje jeho nákladová efektívnosť, no ak by sa vyžadovala, liečivo by bolo pravdepodobne zamietnuté už len na základe klinickej inferiority posudzovanej technológie v súlade s legislatívou<sup>a</sup>. V Anglicku NICE povoľuje klinickú inferioritu technológie v hodnotení nákladovej efektívnosti, ak prináša dostatočne veľkú úsporu oproti komparátoru. V súlade s touto podmienkou bol v Anglicku schválený aj brigatinib. NICE však hodnotil nákladovú efektívnosť brigatinibu na základe nepriameho porovnania predloženého DR s predbežnými výsledkami z klinických štúdií (rovnako ako na Slovensku). Finálne dáta z oboch štúdií naznačujú vyššiu mieru zlepšenia

<sup>a</sup> Zákon č. 363/2011 Z.z.

v ukazovateli OS pre brigatinib v porovnaní s alektinibom a teda by mohli potenciálne zlepšiť jeho prínos aj v nepriamom porovnaní.

5. Celková úhrada za brigatinib (Alunbrig) pre pacientov v liečbe prvej línie v rámci navrhovanej úhrady za balenie je 2,1 mil. eur v treťom roku. Brigatinib má šetriaci vplyv na rozpočet po zohľadnení nahrádzanej liečby vo výške 0,5 mil. Eur.
6. Ochorenie ALK+ NSCLC vytvára veľkú záťaž na pacientov po fyzickej a psychickej stránke. S progresiou ochorenia ubúdajú schopnosti vykonávať bežné aktivity vrátane sebaobslužných. Ochorenie má potenciálne výrazný dopad na blízkyh pacienta, keď vzniká potreba prebrať starostlivosť o pacienta, ktorá môže vyžadovať aj odchod zo zamestnania.
7. Za takýchto špecifických okolností NIHO odporúča, aby liečivo brigatinib bolo schválené ako terapeutická alternatíva pre pacientov s ALK+ NSCLC v prvej línii, najmä pri vhodnejšom bezpečnostnom profile v porovnaní s alektinibom. Zároveň odporúčame aby kvôli neistote spojenej s účinnosťou brigatinibu rozhodnutiu o schválení liečiva na Slovensku predchádzalo vyjednávanie o zľave z ceny lieku.

V indikácii b) ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s pokročilým NSCLC s pozitívou ALK predtým liečených krizotinibom.

- Nenašli sa žiadne dôkazy o vyššej klinickej účinnosti brigatinibu v porovnaní s chemoterapiou a najlepším štandardom zdravotnej starostlivosti (z angl. best supportive care, BSC), ktoré by spĺňali definované inklúzne kritériá.
- V rámci bezpečnosti sa v predloženom nepriamom porovnaní chemoterapia javí ako efektívnejšia v porovnaní s brigatinibom, efekty však nie sú štatisticky významné.
- Keďže neboli dostupné dôkazy na preukázanie komparatívnej účinnosti a bezpečnosti brigatinibu u pacientov, ktorí boli predliečení krizotinibom (druhá a vyššie línie) podľa definovaných inklúzných kritérií, vplyv na rozpočet pre túto populáciu pacientov sa neberie do úvahy.

## Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	07.03.2022	
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	07.03.2022	
Zverejnenie projektového protokolu	05.05.2022	
Oslovenie DR na doplnenie podkladov (výzvy na súčinnosť č. 1 – č. 4)	18.05.2022	26.5.2022
Odpoveď DR	24.5.2022	2.6.2022
Vydanie odporúčania	25.06.2022	
Celkové trvanie hodnotenia	110 dní	



## 1. Predmet hodnotenia

### 1.1. Výskumné otázky

1. Je brigatinib v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte u špecifickej patientskej populácie s ochorením nemalobunkový karcinóm pľúc s pozitívou kinázy anaplastického lymfómu, *ALK+ NSCLC*, účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce účinky (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.

### 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v Tabuľka 1.

**Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá**

Populácia (z angl. Population)	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienti s nemalobunkovým karcinómom pľúc s prestavbou špecifického proteínu – pozitívou kinázy anaplastického lymfómu (<i>ALK+ NSCLC</i>).</li> <li>• MKCH–10<sup>b</sup>: C34.90 Zhubný nádor priedušiek alebo pľúc, bez špecifikácie</li> <li>• MeSH<sup>c</sup>: Non-small cell lung cancer</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>d</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti s pokročilým <i>ALK+ NSCLC</i>, ktorí predtým neboli liečení inhibítorom ALK.</li> <li>• Dospelí pacienti s pokročilým <i>ALK+ NSCLC</i>, ktorí boli predtým liečení krizotinibom.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• V prvej línii dospelí pacienti s pokročilým <i>ALK+ NSCLC</i>.</li> <li>• Dospelí pacienti s pokročilým <i>ALK+ NSCLC</i>, ktorí boli predtým liečení krizotinibom.</li> </ul>
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brigatinib patrí medzi liečivá určené pre cieľnú systémovú liečbu ochorenia <i>ALK+ NSCLC</i>. Brigatinib je inhibítor tyrozínkinázy cielej práve na ALK, čím spomaľuje šírenie nádorových buniek v pokročilom štádiu.</li> </ul>

<sup>b</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia

<sup>c</sup> Medical Subject Headings; nadpisy medicínskych pojmov; slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach

<sup>d</sup> European Medicines Agency

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• MeSH: brigatinib</li> </ul>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Komparátorom v prvej línii je komparátorom cieľná systémová liečba alektinibom (inhibítorom ALK).</li> <li>• Po predchádzajúcej liečbe krizotinibom je komparátorom chemoterapia založená na pemetrexede (+ cisplatina/karboplatina).</li> <li>• MeSH: alektinib, pemetrexed</li> </ul>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Celkové prežítie</b> (overall survival, OS).</li> <li>• <b>Prežítie do progresie</b> (progression-free survival, PFS). V prípade NSCLC sa pre vyhodnotenie progresie môžu používať hodnotiace kritériá pre solídne nádory škály RECIST.</li> <li>• <b>Kvalita života podľa patientskeho dotazníka EORTC-QLQ-C30.</b> Dotazník je určený pre pacientov s nádorovým ochorením a meria kvalitu ich života v oblastiach funkčného stavu, symptómov ochorenia a celkovú kvalitu života.</li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nežiaduce účinky stupňa 3 a 4.</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nežiaduce účinky stupňa 1 a 2.</li> </ul> <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</p> <p>(Network) Meta-analýzy</p>
Bezpečnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>(Network) Meta-analýzy</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Bez ekonomického hodnotenia.</p> <p>Podľa výpočtov držiteľa registrácie je počet pacientov s ALK+ NSCLC 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.</p>
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

## 2. Metóda

### 2.1. Výskumné podotázky

Výskumné podotázky z časti 1.1. boli zodpovedané pomocou otázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

### 2.2. Zdroje používané pri tvorbe NIHO hodnotení

#### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA-ESMO a odporúčania UpToDate.
- Súhrnne charakteristiky liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

#### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>e</sup>, SÚKL<sup>f</sup>)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC<sup>g</sup>, IQWiG<sup>h</sup>, CADTH<sup>i</sup>, HAS<sup>j</sup>, ZIN<sup>k</sup>)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

#### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet 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).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

#### Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

---

<sup>e</sup> National Institute for Health and Care Excellence

<sup>f</sup> Státní ústav pro kontrolu léčiv

<sup>g</sup> Scottish Medicines Consortium

<sup>h</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

<sup>i</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

<sup>j</sup> La Haute Autorité de santé

<sup>k</sup> Zorginstituut Nederland

## 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

V dňoch 20. až 21.4. 2022 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií.

1. V indikácii liečba pacientov v prvej línii bez predchádzajúcej liečby:
  - o ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.
2. V indikácii liečba pacientov po predchádzajúcej liečbe krizotinibom (druhá a vyššie lúnia liečby)
  - o ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od CADTH a NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 3.5.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Boli zahrnuté štúdie, ktoré splňali kritériá definované v PICO.

1. V indikácii liečba brigatinibom pacientov v prvej línii bez predchádzajúcej liečby:
  - o jedna štúdia RCT fázy 3, ktorá skúmala účinnosť a bezpečnosť brigatinibu v porovnaní s krizotinibom.
2. V indikácii liečba pacientov po predchádzajúcej liečbe krizotinibom (druhá a ďalšie lúnie liečby):
  - o jedna štúdia fázy 2, ktorá skúmala účinnosť a bezpečnosť brigatinibu v rôznych silách liečiva,
  - o jedna štúdia fázy 2, ktorá skúmala bezpečnosť brigatinibu v rôznych silách liečiva (iba časť pacientov mala ALK+ NSCLC a bola predliečená krizotinibom),
  - o tieto štúdie boli použité iba pre hodnotenie bezpečnosti liečiva brigatinib.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri typy dát

- Dáta od držiteľa registrácie zo žiadosti o kategorizáciu, najmä
  - o farmako-ekonomický rozbor
  - o systematické prehľady a analýzy nepriamych porovnaní hodnotenej technológie a jej komparátorov
- Dáta z medicínskych databáz a registrov klinických skúšaní
  - o Pre hodnotenie klinického prínosu v prvej línii liečby boli vyhledané systematické prehľady/ NMA (z angl. network meta-analyses, sieťové meta-analýzy) porovnávajúce účinnosť a bezpečnosť brigatinibu v porovnaní s alectinibom.
  - o Na základe vstupov od oslovených odborníkov, ktorí zdôrazňovali účinnosť brigatinibu na centrálnu nervovú sústavu (CNS) boli vyhledávané štúdie zamerané pre celú skúmanú populáciu aj na subpopuláciu s mozgovými metastázami.
  - o Z dôvodu obmedzeného času bolo vykonané jednoduché vyhledávanie v databáze PubMed použitím vyhledávacích pojmov „(((brigatinib) AND (alectinib)) AND (meta-analysis)) AND ((CNS) OR (brain metastases))“. Bolo nájdených 7 štúdií (Cameron et al. 2022, Ma et al. 2021, Peng et al. 2021, Zhao et al. 2021, Ando et al. 2019, Zhang et al. 2019, Khan et al. 2019).
- Dáta z hodnotenia NICE a CADTH
- Kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov, ktorých NIHO oslovil

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie a nepriameho porovnania bolo prebrané z hodnotenia NICE a hodnotenia CADTH.

### **Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:**

*Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?*

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. 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 hodnoteniach a jazyku hodnotení.

#### *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.

## **2.4. Oslovení odborníci a patientské organizácie**

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webovom sídle niho.sk dňa 5.5.2022.

V rámci zapojenia odborníkov boli 5.5.2022 oslovení hlavní odborníci v oblasti pneumológie Ministerstva zdravotníctva SR (MZ SR). 9.5.2022 bola oslovená aj Slovenská onkologická spoločnosť. Na základe odporúčaní hlavného odborníka sme kontaktovali klinických onkológov, ktorí v praxi liečia pacientov s ALK+ NSCLC. Vstup do hodnotenia poskytli dvaja klinickí onkológovia. Celé znenie ich vstupov je uvedené v časti Prílohy.

Pacientske organizácie boli vyhľadane ručne a prvotne kontaktované 5.5.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 3 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine, Druhý dych o.z.). Do hodnotenia sa zapojila Liga proti rakovine. Celé znenie ich vstupov je uvedené v časti Prílohy.

### 3. Úvod

#### 3.1. Zdravotný problém a súčasné použitie technológie

Zdravotný problém a súčasné použitie technológie (CUR)	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0004	Aký je prirodzený priebeh ochorenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

##### 3.1.1. Predmetná hodnotená indikácia a cieľová populácia

###### Predmetné ochorenie (A0002) [1]

Rakovina pľúc je jednou z najrozšírenejších typov rakoviny. Väčšina prípadov rakoviny pľúc sú karcinómy pľúc, ktoré sa delia na malobunkový karcinóm pľúc (z angl. small cell lung cancer, SCLC) a nemalobunkový karcinóm pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC).

NSCLC predstavuje 80 % - 85 % všetkých karcinómov pľúc. Existujú tri hlavné typy NSCLC podľa typov buniek:

- Adenokarcinóm – tvorí sa z buniek, ktoré vystielajú alveoly a normálne by vylučovali hlien.
- Spinocelulárny karcinóm – tvorí sa z buniek, ktoré sú v prieduškách.
- Velkobunkový karcinóm – tvorí akékoľvek veľké bunky lemujúce dýchacie cesty a má tendenciu sa rýchlo šíriť.

Niektoré karcinómy pľúc môžu zahŕňať abnormálne bunkové zmeny, takzvané “driver” mutácie, ktoré sú onkogénne a podporujú rast rakoviny. Rakovinové bunky zvyčajne nemajú viac ako jednu „driver“ mutáciu. Najbežnejšie driver mutácie pri NSCLC zahŕňajú mutácie KRAS (25 %), mutácie EGFR (10 % - 20 %), prestavbu ALK (5 %), mutáciu BRAF V600E (5 %) alebo prestavbu ROS1 (1 % - 2 %)<sup>1</sup> [2].

Prestavba ALK sa zvyčajne vyskytuje pri adenokarcinómoch. ALK je povrchová receptorová tyrozínkináza (RTK), ktorá prispieva k rozvoju nervového systému. Prestavba génu ALK (resp. pozitivita ALK, ALK+) môže spôsobiť nadmernú

<sup>1</sup> KRAS / Kirsten rat sarcoma virus oncogene homolog, EGFR - receptor epidermálneho rastového faktora, ALK - kináza anaplastického lymfómu, B-RAF / protoonkogén

aktivitu ALK, ktorá môže viesť k proliferácii a prežitiu rakovinových buniek. ALK sa aktivuje fúziou s určitými proteínmi, pričom fúzia EML4-ALK je najbežnejšia pri ALK+ NSCLC [3].

Existujú štyri hlavné štádiá NSCLC<sup>4</sup> v závislosti od veľkosti nádoru, rozšírenia do lymfatických uzlín a metastáz:

- Štádium 0 – abnormálne bunky sa vytvorili v dýchacích cestách, ale nerozšírili sa do pľúc.
- Štádiá I – III – rakovina sa rozšírila do pľúcneho tkaniva a blízkych lymfatických uzlín.
- Štádium IV – rakovina sa rozšírila ďalej od pľúc, často do mozgu a nadobličiek (metastázy).

Približne 75 % pacientov s ALK+ NSCLC je diagnostikovaných v štádiách IIIb a IV [5]. Približne u 40 % až 50 % všetkých ľudí s NSCLC sa vyvinú metastázy do CNS, ktoré môžu znížiť kvalitu života a dĺžku života pacienta [6].

### **Cieľová populácia (A0007, A0023) [7]**

Cieľovou populáciou v tomto hodnotení sú pacienti s ALK+ NSCLC starší ako 18 rokov, ktorí sú v pokročilých štádiách ochorenia – konkrétne v štádiách IIIb – IV. V štádiu IIIb sa rakovina šíri do lymfatických uzlín ďalej od pľúc (napr. blízko kľúčnej kosti). Hodnotenie NIHO sa zameriava v súlade so žiadosťou držiteľa registrácie (DR) na dve subpopulácie týchto pacientov na základe línie liečby:

1. Pacienti, ktorí nedostali žiadnu liečbu,

Pacienti, ktorí už boli liečení ALK inhibítorom krizotinibom.

Liek Alunbrig obsahuje liečivo brigatinib. Brigatinib je inhibítor ALK, čo je typ cielenej liečby, ktorá narúša signalizáciu ALK a bráni tak rastu a prežitiu rakovinových buniek. Cieľová populácia v tomto hodnotení sa zhoduje s populáciou, na ktorú sa držiteľ registrácie zameriava v žiadosti v požadovaných indikačných obmedzeniach.

Údaje o prevalencii a incidencii ALK+ NSCLC u slovenskej populácie chýbajú. Na základe Národného onkologického registra (NOR) [8] je v roku 2022 odhadovaných 3 154 nových pacientov a 5 305 pacientov, ktorým už bola diagnostikovaná rakovina pľúc a priedušiek. Existuje niekoľko spôsobov odhadu:

- Držiteľ registrácie predložil prepočet počtu pacientov podľa analýzy spoločnosti Pharm-In [7, 9]. Odhad pre rok 2022 predstavuje 56 pacientov, z toho 38 nových pacientov a 18 prevalentných pacientov.
- Prepočet podľa zjednodušeného odhadu na základe medzinárodných epidemiologických údajov: ak zo všetkých karcinómov pľúc je 85 % typu NSCLC a asi 4,5 % z NSCLC má prestavbu ALK [10], znamenalo by to približne 120 nových pacientov ročne. Tento odhad nezahŕňa predtým liečených pacientov.
- Nemecká HTA inštitúcia IQWiG odhadla počet pacientov, ktorí predtým neboli liečení inhibítorom ALK, nasledovne: najmenej 79 % nových pacientov s rakovinou pľúc má NSCLC, z nich 71 % je v štádiu IIIb /IV a najmenej 2 % pacientov sú ALK pozitívny [11]. Pri prepočte na nových pacientov, ako aj na tých, ktorí podstúpili liečbu v kontexte slovenskej populácie, by to znamenalo približne 60 pacientov s ALK+ NSCLC.
- Odborník B, ktorého oslovil NIHO, odhaduje 50 pacientov ročne s ALK+ NSCLC. Odborník A uviedol, že sa nedokáže vyjadriť kvôli nedostatku presných dát zo SR, a zároveň na jeho pracovisku je liečených cca 5 pacientov s ALK+ NSCLC v prvej línii inhibítormi ALK.

Odborníci A a B uviedli, že z liečby brigatinibom profitujú pacienti s ALK+ NSCLC, najmä pacienti s mozgovými metastázami. Tiež profitujú pacienti, u ktorých je riziko nežiaducich účinkov/nadmernej toxicity v prípade užívania alektinibu (bradykardia, pečenevé poškodenie).

### **3.1.2. Charakteristika ochorenia**

#### **Rizikové faktory ochorenia (A0003) [10]**

Primárna rakovina pľúc je bežnejšia u mužov a je najčastejšou malignitou po nemelanómovej rakovine kože v mužskej populácii. V ženskej populácii je rakovina pľúc najčastejším nádorovým ochorením po rakovine prsníka, kolorekta a krčka maternice. Európske prognózy pre rok 2017 uvádzajú pokles o 10,7 % za 5 rokov s výskytom 33,3/100 000 u mužov a nárast o 5,1 % s výskytom 14,6/100 000 u žien.

Podľa WHO sa fajčenie podieľa na 71 % prípadov rakoviny pľúc. Geografické rozdiely v prevalencii a incidencii odrážajú rozdiely v spotrebe tabaku. Najvyšší výskyt je v strednej/východnej Európe (54/100 000) a Ázii (50/100 000). Dedičnosť pri rakovine pľúc sa odhaduje na približne 18 %, ale mnohé genetické zložky zostávajú neidentifikované. Medzi pracovné alebo environmentálne riziká patrí vystavenie azbestu, arzénu, radónu, polycyklickým aromatickým uhľovodíkom netabakového pôvodu.

ALK+ NSCLC typicky postihuje mladšiu populáciu s mediánom veku 52 rokov a prevažne nefajčiarov alebo slabých fajčiarov. Boli však zistené prípady medzi pravidelnými fajčiarimi.

Klinické parametre, ako napr. pokročilý vek, mužské pohlavie, fajčenie a horší výkonnostný stav, môžu predpovedať horšie prežívanie pacientov s ALK+ NSCLC. Na molekulárnej úrovni sa ako rizikový faktor ukazuje EML4-ALK fúzny variant 3 (u 30 – 40 % prípadov) a prítomnosť mutácií TP53 (20 – 25 % prípadov) [12].

### **Prirodzený priebeh ochorenia (A0004)**

Prognóza rakoviny pľúc je vo všeobecnosti nepriaznivá. Rakovina pľúc je zvyčajne asymptomatická v skorých štádiách a dve tretiny pacientov sú diagnostikované v neskorom štádiu (štádiá IIIB–IV) [5].

Systematické hodnotenie dôkazov o prognóze NSCLC bez liečby ukazuje, že mortalita je veľmi vysoká. Neliečení pacienti s rakovinou pľúc žijú v priemere 7,15 mesiaca [13].

### **Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200) [1, 10]**

V počiatočných štádiách má rakovina pľúc tendenciu byť asymptomatická. Keď sa príznaky objavia, zahŕňajú zhoršujúci sa kašeľ, bolesť na hrudníku, krvavý kašeľ, nevoľnosť, úbytok hmotnosti a dýchavičnosť a chrapot. V štádiu IV NSCLC sú často prítomné vzdialené metastázy v mozgu, kostnej dreni a pečeni.

Počet úmrtí súvisiacich s rakovinou pľúc v Európe v roku 2017 predstavuje hlavnú príčinu úmrtí na rakovinu u oboch pohlaví, pričom predstavuje 24 % u mužov a 15 % u žien. Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) odhaduje, že rakovina pľúc je celosvetovo príčinou 1,59 milióna úmrtí ročne.

Na rakovinu priedušiek a pľúc (MKCH-10: C34) zomrelo v roku 2020 na Slovensku 2 146 ľudí. Úmrtnosť na ASR-W v roku 2020 bola 30,4/100 000 u mužov a 10/100 000 u žien. V rokoch 1995 – 2020 dochádza k trvalému poklesu celkovej a mužskej úmrtnosti (38 % a 50 %) a miernemu nárastu úmrtnosti žien (27 %). Úmrtie na rakovinu pľúc je najčastejším nádorovým ochorením u mužov (21,4 %) a tretím najčastejším u žien (10,5 %) zo všetkých prípadov okrem nemalobunkovej rakoviny kože [8].

Údaje o záťaži ochorením (burden of disease) ALK+ NSCLC nie sú dostupné. Dôsledky pre spoločnosť zahŕňajú priame náklady na zdravotnú a sociálnu starostlivosť, ako aj nepriame náklady na stratu produktivity, keď sa pacienti pre chorobu nemôžu naplno venovať pracovným aktivitám.

Liga proti rakovine (LPR) na základe rozhovoru s pacientom/príbuzným uviedla, že postupom času sa kvalitatívne bežný život pacienta pocitovo zhoršoval ako po fyzickej stránke, tak po psychickej. Zo začiatku to síce boli nepatrné zmeny, ktoré však neskôr naberali na sile a mimo fyzickej nedostatočnosti, dýchavičnosti a podobne, čo v konečnom dôsledku znervózňovalo nielen pacienta ale aj jeho blízkych, bola popri bežných návštevách na onkológii potrebná aj pomoc klinického psychológa, fyzioterapeuta.

LPR na základe rozhovoru s pacientom/príbuzným uviedla, že pacientovo ochorenie vytvorilo výraznú záťaž na rodinu pacienta. Rodinní príslušníci museli zastávať celú radu úkonov spojených s každodennými bežnými aktivitami, ktoré už pacient nebol schopný vykonávať v takom rozsahu ako kedysi, kvôli zníženej kvalite života. Týkalo sa to najmä obmedzených pohybových aktivít, ale aj bežných nákupov, či pomoci pri príprave jedál, prípadne väčších hygienických úkonoch. Po relatívne krátkom časovom období sa v rodine pacienta začala prejavovať aj miera psychickej únavy, ktorá nebola zanedbateľná. Príbuzní požiadali o opatrovateľský príspevok, ktorý však nedokázal pokryť celkové náklady rodiny a zvýšené výdavky na zdravotnú starostlivosť. Starostlivosť prebrala dcéra, ktorá sa časom musela vzdať zamestnania aj za cenu zvýšeného finančného diskomfortu v rodine.



### 3.1.3. Cesta pacienta

#### Diagnostika ochorenia (A0024)

Na Slovensku neexistujú oficiálne klinické usmernenia pre diagnostiku pacientov s ALK+ NSCLC. Držiteľ registrácie zahrnul odporúčania najmä podľa medzinárodných štandardov ESMO (2020) [10], NCCN (2022) [14], HTA inštitúcie v Anglicku NICE (2019) [15] a českých štandardov ČOS (2021) [16].

Odborníci A a B, ktorých oslovil NIHO, uviedli, že prax na Slovensku by mala byť v súlade s európskymi usmerneniami, teda ESMO (2020).

#### Odporúčania ESMO (2020) [10]:

- **Diagnóza si vyžaduje odber vzoriek tkaniva**, aby sa dosiahla správna a presná morfológická a biologická definícia. Extrakciu možno vykonať bronchoskopiou alebo menej invazívnou endobronchiálnou ultrazvukom riadenou transbronchiálnou ihlovovou aspiráciou (EBUS TBNA). Niekoľko štúdií ukázalo, že cytologické vzorky získané pomocou EBUS TBNA sú vhodné na molekulárne testovanie mutácií a prestavieb, vrátane stavu ALK.
- **Histologická diagnóza** by mala byť založená na kritériách stanovených v klasifikácii WHO [39]. Väčšina pacientov s NSCLC má pokročilé štádium neresekovateľného ochorenia, preto sa všetky diagnózy určujúce liečbu musia stanoviť na malých vzorkách biopsie a/alebo cytologického typu. Odber vzoriek sa môže uskutočniť z primárneho nádoru alebo akýchkoľvek dostupných metastáz, odobratých pod priamym videním, alebo častejšie s pomocou obrazu, čo výrazne zvyšuje úspešnosť diagnostiky.
- **Imunohistochemia (IHC)** sa stala kľúčovou technikou v primárnej diagnostike, ako aj v predikčnom hodnotení biomarkerov. V tých prípadoch NSCLC, kde špecifická subtypizácia nie je možná len na základe morfológie, sa na určenie subtypu odporúča IHC.
- **Molekulárna diagnostika.** Po morfologickej diagnóze môže nasledovať testovanie biomarkerov. Testovanie mutácií EGFR a prestavieb zahŕňajúcich gény ALK a ROS1 sa teraz vo väčšine európskych krajín považuje za povinné. Tieto mutácie a prestavby sa vo všeobecnosti navzájom vylučujú.
- **FISH test a test ALK IHC.** Fluorescenčná in situ hybridizácia (FISH) je vhodná ako test na identifikáciu prestavby génu ALK. Zároveň však existuje úzka súvislosť medzi pozitívnym testom FISH a mierne zvýšeným proteínom ALK v nádorových bunkách, čo umožňuje použitie ALK IHC pre výber prípadov na ďalšie potvrdenie testom FISH alebo ako primárny test určujúci liečbu. ALK IHC musí spoľahlivo detegovať nízke hladiny ALK proteínu a musí byť validovaný oproti alternatívnym testom na detekciu fúzných génov ALK, najmä ak sa ALK IHC používa ako test určujúci terapiu, bez potvrdenia FISH. IHC bola akceptovaná ako ekvivalentná alternatíva k FISH pri testovaní ALK. Testovanie prestavby ALK by sa malo systematicky vykonávať pri pokročilom neskvamóznom NSCLC.
- Nové mutácie ALK vytvárajú mechanizmy rezistencie voči inhibítorm ALK a testovanie mutácií ALK sa môže v budúcnosti stať rutinným pri relapse, pretože inhibítory ALK novej generácie vykazujú rozdielnu účinnosť proti rôznym mutáciám ALK.

#### Klinická prax na Slovensku

Odborník A uviedol, že je ALK+ NSCLC je diagnostikovaný pneumológom. Patológ stanoví diagnózu a určí molekulárno-genetické vyšetrenie. Následne prebieha liečba na onkologickom oddelení.

Odborník B uviedol, že diagnostika prebieha majoritne z bioptickej vzorky získanej bronchoskopicky, punkčnou biopsiou pod USG/CT kontrolou alebo chirurgicky. Prestavba ALK sa potvrdzuje „genetickými metódami“ IHC, FISH, prípadne metódou Gene-fusion (alternatívne sekvenovanie novej generácie, ktoré na Slovensku nie je hrazené z verejného zdravotného poistenia).

#### Cesta pacienta predmetným ochorením (A0025)

Odborníci A a B, ktorých oslovil NIHO, uviedli, že prax na Slovensku by mala byť v súlade s európskymi usmerneniami, teda ESMO (2020).

## Odporúčania ESMO (2020) [10]

V prvolíniovej liečbe pacientov s ALK+ NSCLC sa odporúča cielená systémová liečba inhibítormi ALK, a to krizotinibom [úroveň dôkazu a odporúčania<sup>m</sup>: I, A], alektinibom [I, A], brigatinibom [I, A], ceritinibom [I, B] alebo ensartinibom [I, A – bez povolenia EMA].

U pacientov, ktorí predtým dostávali krizotinib, sa odporúča liečba alektinibom [I, A], ceritinibom [I, A], brigatinibom [III, A] alebo lorlatinibom [III, A].

### Klinická prax na Slovensku

Odborníci A a B, ktorých oslovil NIHO, uviedli liečbu alektinib v prvej línii ako jediné liečbu NSCLC ALK+ hradenú z verejného zdravotného poistenia (VZP). V prípade neprijateľnej toxicity môže pacient požiadať o preplatenie iného inhibítora ALK (napr. brigatinib, ceritinib) vo výnimkovom režime<sup>n</sup>. Odborník B uviedol, že po liečbe alektinibom by mohla v ďalšej línii nasledovať liečba inhibítormi ALK lorlatinibom (tiež nie je hradený z VZP). Zároveň dodal, že liečení pacienti chodia každé 4 týždne na pravidelné kontroly ku klinickému onkológovi.

Klinický odborník, ktorého konzultoval DR, uviedol ako možnosti liečby v prvej línii alektinib a ďalej brigatinib, ceritinib, krizotinib vo výnimkovom režime. Ďalej uviedol, že po liečbe krizotinibom sa používa liečba ceritinibom (vo výnimkovom režime) alebo chemoterapiou založenou najmä na pemetrexe a karbo/cisplatine.

Zároveň odborník A uviedol, že krizotinib sa na liečbu ALK+ NSCLC v jeho klinickej praxi nepoužíva, čo môže mať implikácie pre posudzovanie žiadosti o kategorizáciu liečiva brigatinib pre pacientov po predchádzajúcej liečbe krizotinibom. Krizotinib na Slovensku nie je kategorizovaný (v súčasnosti prebieha posudzovanie žiadosti o kategorizáciu v indikácii pre pacientov s ROS1+ NSCL [17]). Z dát Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) však vyplýva, že cca 37 pacientov užívalo krizotinib v roku 2020 [18]. Krizotinib je podľa registrácie EMA indikovaný pre pacientov s ALK+ NSCLC v prvej línii a vyšších líniiach a pacientov s ROS1+ NSCLC. Z týchto dát nie je možné odlíšiť pacientov s ALK+ NSCLC, je však možné predpokladať, že časť z nich má diagnózu ALK+ NSCLC. Z týchto dôvodov NIHO uznáva relevantnosť žiadosti o kategorizáciu v indikácii pre pacientov po liečbe krizotinibom.

Liga proti rakovine (LPR) uviedla, že príbuzní pacienta chodia s pacientom na kontroly ku klinickému onkológovi a neurológovi. Pacient neuviedol, akú liečbu užíva. Pacient uviedol ako nežiaduce účinky užívanej liečby žalúdočnú nevoľnosť, nauzeu, sťažené trávenie a častý pocit závrate. Zároveň pacient uviedol, že mu jeho lekár vôbec podrobne nevysvetlil jeho ochorenie a nenavrhol možnosť novej liečby.

---

<sup>m</sup> Úroveň dôkazu podľa ESMO: I - Dôkazy z aspoň jednej veľkej randomizovanej kontrolovanej štúdie dobrej metodologickej kvality (nízky potenciál pre skreslenie) alebo meta-analýzy dobre vykonaných randomizovaných štúdií bez heterogenity; III - Prospektívne kohortové štúdie. Sila odporúčania: A - Silný dôkaz o účinnosti s podstatným klinickým prínosom, dôrazne sa odporúča; B - Všeobecne sa odporúča silný alebo mierny dôkaz o účinnosti, ale s obmedzeným klinickým prínosom.

<sup>n</sup> § 88, Zákon č. 363/2011 Z.z.; <https://www.slov-lex.sk/pravne-predpisy/SK/ZZ/2011/363/>

### 3.2. Opis a technické vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje držiteľ registrácie pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

#### 3.2.1. Vlastnosti technológie

##### Predmetná technológia a komparátory (B0001) [7, 19]

###### Brigatinib

- Brigatinib je liek určený na cieleňú systémovú liečbu ALK + NSCLC. Brigatinib je inhibítor tyrozínkinázy, ktorý sa zameriava na ALK (ALK TKI) a tým zastavuje proliferáciu nádorových buniek v pokročilom štádiu. Vykázal aktivitu proti 17 sekundárnym mutáciám ALK. Okrem toho sa zameriava aj na onkogén ROS1 a inzulínový receptor podobný rastovému faktoru 1 (IGF-1R) [20].
- Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu brigatinibu vo forme tabliet určených na perorálne užívanie v 4 silách lieku:
  - „štartovacie balenie“ so siedmimi tabletami v sile 90 mg a 21 tabletami v sile 180 mg,
  - balenie s 28 tabletami v sile 180 mg,
  - balenie s 28 tabletami v sile 90 mg,
  - balenie s 28 tabletami v sile 30 mg.
- DR žiada o podávanie liečiva pacientom v prvej línii liečby alebo po predchádzajúcej liečbe krizotinibom (druhá a ďalšie línie liečby). V rámci indukčnej dávky sa vo väčšine prípadov užíva jedna tableta raz denne v sile 90 mg počas prvého týždňa. Vo väčšine prípadov nasleduje podávanie jednej tablety denne v sile 180 mg. Liečba trvá, kým sa preukazuje klinická účinnosť. Rôzne sily liečiva slúžia na úpravu v podávaní pri výskyte nežiaducich účinkov [19].

##### Komparátory v prvej línii liečby

###### Alektinib [21]

- Alektinib je inhibítor tyrozínkinázy, ktorý sa zameriava na prestavbu ALK a RET, čím inhibuje intracelulárne signálne dráhy zapojené do proliferácie a prežitia nádorových buniek. Alektinib podporuje odumieranie rakovinových buniek obnovením apoptózy a inhibíciou rastu a proliferácie nádorových buniek.
- Alektinib je na Slovensku kategorizovaný pre liečbu ALK+ NSCLC v monoterapii v prvej línii liečby. Je jediným liečivom v súčasnosti kategorizovaným pre túto liečbu.

### Komparátory v druhej a vyšších líniiach liečby

DR zaradil medzi komparátorov v druhej a vyšších líniiach liečby pemetrexed a BSC. Pemetrexed DR zaradil na základe zistení z vlastnej konzultácie s odborníkom na manažment pacientov s karcinómom pľúc. Uvádza, že pacienti, u ktorých došlo k zlyhaniu liečby krizotinibom sa v nasledujúcich líniiach liečby liečia najmä ceritinibom, ktorý je hradený vo výnimkovom režime. Chemoterapeutické režimy sú podľa odborníka, ktorého oslovil DR, reprezentované pemetrexedom v kombinácii s karboplatinou alebo cisplatinou. Vzhľadom na to, že liek, ktorý nie je zaradený v Zozname kategorizovaných liekov, nemôže predstavovať komparátora, bol za relevantného komparátora zvolený režim založený na pemetrexede.

#### Pemetrexed [22]

- Pemetrexed je viacúčelové protirakovinové antifolátové cytostatikum, ktoré pôsobí tak, že narušuje kľúčové metabolické procesy závislé od folátov nevyhnutné pre bunkovú replikáciu.
- Pemetrexed je na Slovensku kategorizovaný v indikáciách
  - u pacientov s neresekovateľným malígnym mezoteliómom pleury, a to v kombinácii s cisplatinou u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie,
  - v monoterapii na liečbu v druhej línii s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc, okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie,
  - v prvej línii v kombinácii s cisplatinou na liečbu pacientov s neoperovateľným, lokálne pokročilým, alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc, okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapeutickej liečbe tohto stavu.

#### BSC [23]

- DR predložil v žiadosti ako komparátor pre liečbu pacientov s ALK+ NSCLC v druhej a vyšších líniiach aj BSC. Definícia BSC je v klinických štúdiách nejasná. Môže sa jednať napr. o „najlepšia paliatívna starostlivosť“ alebo „liečbu podávanú s cieľom maximalizovať kvalitu života bez špecifickej protinádorovej liečby“. Takáto liečba môže zahŕňať napr. antibiotiká, analgetiká, antiemetiká, krvné transfúzie, nutričnú podporu apod.

### Administrácia technológií - personál a priestory (B0004, B0008)

Liečbu brigatinibom má začať a sledovať lekár so skúsenosťami s používaním protinádorových liekov. Brigatinib sa podáva perorálne vo forme tablety jedenkrát denne v dávke 90 mg počas prvých 7 dní a potom 180 mg jedenkrát denne. Liečba trvá, kým sa preukazuje klinická účinnosť. Ak sa brigatinib preruší na 14 dní alebo dlhšie z dôvodov iných ako nežiaduce účinky, liečba sa má obnoviť dávkou 90 mg jedenkrát denne počas 7 dní pred zvýšením na predtým tolerovanú dávku. Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné prerušenie dávkovania a/alebo zníženie dávky [19].

Odborníci A a B, ktorých oslovil NIHO, uviedli, že liek by mal podávať klinický onkológ. Podľa odborníka B by pacient mal počas liečby navštevovať lekára na pravidelné kontroly raz za 4 týždne.

### Registrácia technológií (A0020)

Alunbrig bol registrovaný v EMA (EMA/H/C/004248) dňa 22.11.2018 [24]. V súčasnosti povolená indikácia:

- ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) pozitívnym na anaplastickú lymfómovú kinázu (ALK), predtým neliečených inhibítorom ALK,
- ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s ALK-pozitívnym pokročilým NSCLC, ktorí boli predtým liečení krizotinibom.

## Navrhovaná indikácia (A0001)

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

*Hradená liečba sa môže indikovať:*

- a) ako monoterapia v prvej línii liečby u dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s pozitívou kinázy anaplastického lymfómu (ALK).
- b) ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s pokročilým NSCLC s pozitívou ALK predtým liečených krizotinibom.

*Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.*

*Navrhuje sa preskripčné obmedzenie: ONK*

Odborník A uviedol, že brigatinib sa užíva v súlade s SPC. Odborník B uviedol potenciálne možné off-label užívanie brigatinibu vo vyššej línii liečby ALK+ NSCLC.

Odborník A uviedol, že krizotinib sa na liečbu ALK+ NSCLC v jeho klinickej praxi nepoužíva, čo môže mať implikácie pre posudzovanie žiadosti o kategorizáciu liečiva brigatinib pre pacientov po predchádzajúcej liečbe krizotinibom.. Krizotinib je podľa registrácie EMA indikovaný pre pacientov s ALK+ NSCLC v prvej línii liečby a v druhej a vyšších líniiach liečby po predchádzajúcej liečbe krizotinibom a pacientov s ROS1+ NSCLC. Z týchto dát nie je možné odlíšiť pacientov s ALK+ NSCLC, je však možné predpokladať, že časť z nich má diagnózu ALK+ NSCLC.

## Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021) [7]

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhrady za liek Alunbrig (brigatinib) uvedené v Tabuľka 2. Navrhovaná výška úhrady vychádza z európskej referenčnej ceny a predpokladá nulový doplatok pacienta.

**Tabuľka 2: Brigatinib - úhrada za balenie požadovaná DR v SR**

Balenie - počet tabliet x sila	eur
7 x 90 mg + 21 x 180 mg	4 282
28 x 180 mg	4 282
28 x 90 mg	2461
28 x 30 mg	794

Zdroj: [7]

V Anglicku sa Alunbrig prepláca v rámci systému „simple patient scheme“, čo je jednoduchá dohoda s DR o pevnej cene pod katalógovou cenou alebo o percentuálnej zľave z katalógovej ceny. Dohoda s DR je neverejná.

Schválená úhrada v Českej republike je uvedená v Tabuľka 3. V ČR má DR prerokovanú dohodu so zdravotnými poisťovňami o maximálnej úhrade za rok [25].

**Tabuľka 3: Brigatinib - úhrada za balenie schválená v ČR**

Balenie - počet tabliet x sila liečiva	úhrada v EUR	orientačný doplatok pacienta v EUR
7 x 90 mg + 21 x 180 mg	3 367	688
28 x 180 mg	3 848	144
28 x 90 mg	1 924	706
28 x 30 mg	972	0

Pozn.: na prevod meny bol použitý konverzný kurz podľa NBS z 19.6.2022

Zdroj: [25]

## Predpokladaný prínos technológie (B0002)

Predpokladaný prínos podľa DR [7]:

- DR očakáva, že brigatinib na Slovensku naplní existujúcu nenaplnenú potrebu dostupnosti širšieho spektra kategorizovaných liekov hrađených z VZP v prvej línii liečby ALK+ NSCLC pacientov, ktorá je asociovaná s predĺžením prežívania bez progresie, oddialením intrakraniálnej progresie (CNS progresia), zabránením vzniku ALK rezistencie a znižovaním tzv. „pill burden“ pre pacienta (1 tableta denne brigatinibu v porovnaní so 4 tabletami dvakrát denne u alektinibu).
- V druhej a vyšších líniiach liečby po krizotinibe DR očakáva, že brigatinib naplní existujúcu nenaplnenú potrebu dostupnosti kategorizovaných liekov hrađených z VZP, keďže v súčasnosti nie je hrađená žiadna cielená liečba, resp. len liečba chemoterapiou.
- Na základe nepriamych porovnaní brigatinibu s alektinibom poskytnutých v žiadosti, DR očakáva, že brigatinib bude mať porovnateľnú účinnosť ako alektinib a pri navrhovanej nižšej úhrade za balenia bude šetriť verejné financie.

Predpokladaný prínos podľa oslovených odborníkov:

- Oslovení odborníci A a B sa vyjadrili k používaniu brigatinibu v prvej línii liečby. Uvádzajú, že brigatinib bude mať účinnosť porovnateľnú s alektinibom a očakávajú, že poskytne vhodnú alternatívu k existujúcim možnostiam liečby.
- Odborník A pomenoval potenciálne výhody brigatinibu z hľadiska aktivity v CNS a účinnosti voči mozgovým mutáciám, ako aj vhodnejšieho bezpečnostného profilu pre určitých pacientov. Odborník uviedol, že brigatinib je klinicky otestovaný na jeho pracovisku ako vysoko efektívny liek a hodnotený klinickými onkológmi ako málo toxický, dobre tolerovaný pacientmi a vysoko účinný.
- Odborník B uviedol, že očakáva výrazne lepšiu efektivitu (najmä v CNS) v porovnaní s krizotinibom a porovnateľnú s alektinibom. Odborník víta možnosť voľby ALK-TKI v prvej línii liečby aj s prihliadnutím k možným nežiaducim účinkom každého z preparátov.
- Obaja odborníci považujú za užitočné mať pre jednotlivých pacientov na výber viacero možností, najmä pri zvažovaní rôznych vedľajších účinkov brigatinibu a iných ALK inhibítorov. To je v súlade s odbornými stanoviskami v hodnotení NICE [26].
- Odborník B uviedol, že v porovnaní s jedinou kategorizovanou liečbou alektinibom má brigatinib zníženú liečebnú záťaž (1 tableta denne brigatinibu v porovnaní so 4 tabletami dvakrát denne u alektinibu).
- Odborníci A a B sa nevyjadrili k očakávaniam pre druhú líniu liečby po krizotinibe. Odborník A uviedol, že krizotinib sa v jeho klinickej praxi nepoužíva.
- Obaja odborníci uviedli konflikt záujmov v prípade hodnotenia lieku Alunbrig (brigatinib), viac v časti Prílohy.

## 4. Hodnotenie klinického prínosu – prvá línia liečby

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu so ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

### 4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Výsledky nepriamych porovnaní brigatinibu a alektinibu predložené DR sú spojené so značným stupňom neistoty. Výsledky nepreukázali štatisticky významnú prevahu brigatinibu nad alektinibom v žiadnom zo sledovaných ukazovateľov (OS, PFS) nezávisle od použitej metódy (neupravený Bucher, anchored MAIC, unanchored MAIC).

**Podľa DR je možné brigatinib a alektinib považovať za rovnocenné v klinickej efektívnosti**, pretože všetky bodové hodnoty HR sa blížila k hodnote 1 a zároveň ich intervaly spoľahlivosti sú široké a prechádzajú cez hodnotu 1 vo všetkých sledovaných ukazovateľoch.

**NIHO však považuje komparatívnu účinnosť a bezpečnosť brigatinibu a alektinibu v OS a PFS-BIRC/PFS-INV za nejasnú.**

NIHO súhlasí s NICE-ERG v tvrdení, že nedostatok štatistickej významnosti neznamena ekvivalenciu alebo non-inferioritu v klinickej účinnosti dvoch technológií. Na rozdiel od DR, NIHO nepovažuje výsledky predloženého nepriameho porovnania za dôkaz ekvivalencie brigatinibu a alektinibu.

Argument v prospech „ekvivalencie“ medzi brigatinibom a alektinibom môže podporiť štúdia od Cochrane Collaboration autorov Cameron et al. (2022), ktorí vo svojej meta-analýze nenašli žiadny rozdiel medzi ALK TKI, pokiaľ ide o OS, PFS a celkovú bezpečnosť. Relevantnosť ich výsledkov je však limitovaná tým, že autori reportujú agregované dáta zo štúdií, ktoré nezodpovedajú čisto párovému porovnaniu brigatinibu a alektinibu.

Nepriame porovnania predložené DR neobsahujú analýzu v ukazovateľoch kvality života a relatívnej bezpečnosti. Štúdia Cameron et al. (2022) aj naivné porovnanie štúdií ALTA-1L a ALEX naznačuje vyššiu bezpečnosť alektinibu v závažných nežiaducich účinkoch. Podľa NICE a odborníkov A a B, ktorých konzultoval NIHO, má brigatinib a alektinib podobný bezpečnostný profil. Odborníci zároveň uvádzajú, že kvôli miernym odlišnostiam v

bezpečnostnom profile je brigatinib vhodnejší pre určitú skupinu pacientov (napr. pre pacientov s poškodením pečene alebo bradykardiou).

Dostupné finálne údaje zo štúdií ALTA-1L a ALEX, ktoré neboli zahrnuté v predložených nepriamych porovnaníach, naznačujú, že účinnosť sa oproti predbežným výsledkom zlepšila vo väčšej miere u brigatinibu ako u alektinibu. V prípade zahrnutia finálnych dát by sa tak výsledky nepriamych porovnaní mohli posunúť v prospech brigatinibu.

Naivné porovnanie štúdií ALTA-1L a ALEX naznačuje vyššiu účinnosť brigatinibu v PFS u pacientov s mozgovými metastázami na začiatku liečby. Z dohľadaných meta-analýz časť naznačuje vyššiu intrakraniálnu účinnosť brigatinibu, iná časť naopak prezentovala výsledky v prospech alektinibu.

Vo všeobecnosti existuje významná inherentná neistota v porovnatelnosti štúdií ALTA-1L a ALEX spôsobená rozdielmi v charakteristikách pacientov v zahrnutých štúdiách, nezrelosťou údajov o OS, ako aj veľkou mierou crossoveru v štúdiu ALTA-1L.

## 4.2. Klinická účinnosť

### 4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Pri hodnotení klinickej účinnosti boli do úvahy brané tieto ukazovatele:

#### Mortalita

- OS je definované ako čas do úmrtia z akejkoľvek príčiny.
- Celkové prežívanie u pacientov s metastázami v mozgu na začiatku liečby (z angl. overall survival with brain metastases, OS-BM).

#### Morbidity

- Prežívanie bez progresie je definované ako čas do dátumu prvej dokumentovanej udalosti progresie ochorenia, ako ju hodnotí zaslepená nezávislá hodnotiacia komisia (z angl, blinded independent review committee, PFS – BIRC). V prípade NSCLC sa na posúdenie progresie môže použiť stupnica podľa kritérií hodnotenia odpovede v solídnych nádoroch (RECIST<sup>o</sup>). Prežívanie bez intrakraniálnej progresie (iPFS) je definované ako čas do dokumentácie prvej progresie ochorenia v CNS alebo do úmrtia z akejkoľvek príčiny.
- Prežívanie bez intrakraniálnej progresie (iPFS) je definované ako čas do dokumentácie prvej progresie ochorenia v CNS alebo do úmrtia z akejkoľvek príčiny.
- Prežívanie bez progresie u pacientov s mozgovými metastázami na začiatku liečby (PFS-BM).

#### Kvalita života

- Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. health-related quality of life, HRQoL) podľa patientskeho dotazníka EORTC-QLQ-C30 je definovaná ako vnímaná kvalita života pacienta, zahŕňa multidimenzionálne meranie fyzického a duševného zdravia podľa patientskeho dotazníka. Dotazník je určený pre onkologických pacientov a meria kvalitu ich života v oblastiach funkčného stavu, symptómov ochorenia a celkovej kvality života.

### 4.2.2. Zhrnutné klinické štúdie

V súčasnosti nie je dostupná žiadna klinická štúdia porovnávajúca účinnosť a bezpečnosť brigatinibu s alektinibom.

DR predložil nepriame porovnanie liečby dvoch RCT so spoločným komparátorom – ALTA-1L (brigatinib vs krizotinib) [27] a ALEX (alektinib vs krizotinib) [28] (Tabuľka 4).

---

<sup>o</sup> response evaluation criteria in solid tumors



**Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií – účinnosť brigatinibu v prvej línii liečby**

NCT	Názov štúdie	Intervencia	Komparátor	Status	Počet pacientov	Dátum ukončenia
NCT02737501 [27]	ALTA-1L	brigatinib	krizotinib	ukončená	275 (137 : 138)	29/01/2021
NCT02075840 [28]	ALEX	alektinib	Krizotinib	aktívna, po náboře	303 (152 : 151)	29/9/2022 (predpokl.)

## Popis klinických štúdií

### Charakteristika štúdií

- ALTA-1L je otvorená multicentrická randomizovaná kontrolovaná štúdia fázy 3, ktorá porovnávala brigatinib (n=137) s krizotinibom (n=138) u dospelých s neliečeným ALK-pozitívnym pokročilým alebo metastatickým NSCLC. Pacientom v ramene krizotinibu bolo po progresii umožnené prejsť (crossover) na rameno s brigatinibom. Štúdia sa uskutočnila v 91 centrách v 19 krajinách. Štúdia sa začala v roku 2016 a skončila v januári 2021.
- ALEX je otvorená multicentrická randomizovaná kontrolovaná štúdia fázy 3, ktorá porovnávala alektinib (n=152) s krizotinibom (n=151) u dospelých s neliečeným ALK-pozitívnym pokročilým alebo metastatickým NSCLC. Štúdia sa uskutočnila v 126 centrách v 30 krajinách. ALEX nepripúšťal žiadny crossover. Štúdia sa začala v roku 2014 a jej ukončenie sa očakáva v septembri 2022. Prvé výsledky boli zverejnené v roku 2018.

### Hlavné ukazovatele

- V štúdiu ALTA-1L bol hlavným ukazovateľom PFS-BIRC podľa RECIST verzie 1.1.
- V štúdiu ALEX boli definované dva hlavné ukazovatele: a) PFS podľa hodnotenia skúšajúceho (z angl. progression-free survival as assessed by the investigator, PFS-INV) podľa RECIST verzie 1.1 a b) Percento účastníkov s udalosťou PFS podľa hodnotenia skúšajúceho podľa RECIST, verzia 1.1.

### Kritériá zaradenia pacientov do štúdie

- Štúdie ALTA-1L aj ALEX zahŕňali dospelých pacientov so štádiom IIIB alebo IV s ALK+ NSCLC, s výkonnostným stavom podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) medzi 0 – 2 a predchádzajúcimi mozgovými metastázami, ak boli na začiatku štúdie asymptomatické.
- Štúdia ALTA-1L vylúčila pacientov po predchádzajúcej liečbu iným ALK TKI, antineoplastickým činidlom alebo viac ako 1 systémovou protinádorovou liečbou. Vylúčení boli aj pacienti s významným, nekontrolovaným alebo aktívnym kardiovaskulárnym ochorením. Na rozdiel od štúdie ALTA-1L, ALEX vylúčil pacientov s akoukoľvek predchádzajúcou liečbou ALK+ NSCLC, pacientov s akoukoľvek gastrointestinálnou (GI) poruchou alebo ochorením pečene a nevylúčil pacientov s významným kardiovaskulárnym ochorením.

### Charakteristiky pacientov

- V porovnaní s pacientmi v štúdiu ALTA-1L boli pacienti v štúdiu ALEX o niečo mladší (priemerný vek 55,1 rokov oproti 58 rokom) s podobným podielom žien (56 % oproti 55 %) a vyšším podielom pacientov s mozgovými metastázami na začiatku liečby (40 % oproti 30 %).
- V prípade štúdie ALTA-1L prešlo približne 30 % pacientov po progresii z krizotinibu na brigatinib. Asi 27 % pacientov v štúdiu ALTA-1L dostalo v predošlej liečbe chemoterapiu, zatiaľ čo v štúdiu ALEX nedostal chemoterapiu žiadny pacient.

### Čas sledovania

- DR predložil výsledky štúdie ALTA-1L po 24,9 mesiacoch v ramene s brigatinibom [29] a výsledky štúdie ALEX po 37,8 mesiacoch v ramene s alektinibom [30].
- Pre obe štúdie už boli publikované výsledky z dlhšieho (finálne sledovania) v čase 40 mesiacov sledovania pre štúdiu ALTA-1L [31] a 57,4 mesiacov sledovania pre štúdiu ALEX [32].

### Nepriame porovnanie poskytnuté držiteľom registrácie (DR) [33]

Údaje o jednotlivých pacientoch (z angl. individual patient data, IPD) boli dostupné iba zo štúdie ALTA-1L, zo štúdiu ALEX boli dostupné iba súhrnné údaje. Na základe obmedzení dostupnosti údajov boli použité tri metódy nepriameho porovnania:

- **Neupravený Bucher** – porovnáva dve štúdie na základe predpokladu, že obe populácie pacientov sú identické. V žiadosti DR sa výsledky metódy neupravený Bucher používajú len ako základ na porovnanie.
- **Anchored MAIC** (z angl. matching-adjusted indirect comparison, MAIC) - používa spoločné liečebné rameno krizotinib ako kotvu (anchor). MAIC upravuje rozdiely medzi klinickými štúdiami v základných charakteristikách pacientov s cieľom identifikovať koherentné výsledky tak, ako to štandardné metódy nepriameho porovnania nedokážu. Populácia v štúdiu ALEX bola upravená na základe charakteristiky pacienta v ALTA-1L. Anchored MAIC predpokladá stálosť relatívnych efektov.
- **Unanchored MAIC** – ignoruje ramená krizotinibu v štúdiách ALTA-1L a ALEX a porovnáva údaje z ramena s brigatinibom v štúdiu ALTA-1L s údajmi z ramena alektinibu v štúdiu ALEX, ako keby tieto dva súbory údajov boli z jednoramenných štúdií. Unanchored MAIC predpokladá podmienenú stálosť absolútnych efektov. Toto je silnejší predpoklad v porovnaní s anchored MAIC a je splnený len v zriedkavých prípadoch.

HR v ukazovateľoch OS a PFS zo štúdie ALEX sa použili v anchored MAIC, zatiaľ čo digitalizované Kaplan-Meierove (K-M) dáta sa použili v unanchored MAIC.

DR predložil v žiadosti výsledky len pre subpopuláciu bez predchádzajúcej liečby (z angl. treatment-naïve, TN) a pacienti, ktorí predtým dostávali chemoterapiu, boli v štúdiu ALTA-1L vynechaní. NIHO berie do úvahy výsledky celej populácie (z angl. intention to treat, ITT) aj TN. V prípade štúdie ALEX sú populácie ITT a TN rovnaké.

### Intrakraniálna účinnosť

Odborníci, ktorých oslovil NIHO, zdôrazňovali klinický prínos brigatinibu z hľadiska intrakraniálnej účinnosti. Nepriame porovnania predložené DR však nezahŕňali analýzy intrakraniálnej účinnosti. NIHO preto hodnotil účinnosť v tejto oblasti na základe naivného porovnania štúdií ALTA-1L a ALEX.

Zároveň Ando et al. (2020) [34] v NMA porovnávali účinnosť inhibítorov ALK u pacientov s mozgovými metastázami na začiatku liečby. Autori vykonali nepriame porovnanie pomocou Bayesovej meta-analýzy (MA, z angl. meta-analysis), ktorá zahŕňala štúdiu ALTA-1L pre brigatinib a 3 dostupné štúdie pre alektinib: ALEX, ALEX-J a ALESIA. Okrem toho bola účinnosť hodnotená pomocou plochy pod kumulatívnou krivkou „umiestnenia“ jednotlivých liečiv (SUCRA). Vyššia hodnota SUCRA v % znamená, že dané liečivo je účinnejšie oproti ostatným porovnávaným liečivám.

Ma et al. (2021) [35] uskutočnili NMA, v ktorej porovnávali účinnosť inhibítorov ALK u pacientov s mozgovými metastázami na začiatku liečby. Autori vykonali nepriame porovnanie pomocou Bayesovej MA, ktorá zahŕňala štúdiu ALTA-1L pre brigatinib a 3 dostupné štúdie pre alektinib: ALEX, ALEX-J a ALESIA. Tiež hodnotili poradie v účinnosti inhibítorov ALK podľa Bayesian ranking profiles. Vyššia hodnota v % znamená, že dané liečivo je účinnejšie oproti ostatným porovnávaným liečivám. Zhao et al. (2021) [36] v NMA porovnávali účinnosť inhibítorov ALK aj u pacientov s mozgovými metastázami na začiatku liečby. Autori vykonali nepriame porovnanie pomocou Bayesovej MA.

## 4.2.3. Výsledky

### Mortalita (D0001)

Výsledky v pomere rizík (z angl. hazard ratio, HR pre OS podľa metódy anchored MAIC ukazujú vyššiu účinnosť alektinibu oproti brigatinibu (Tabuľka 5). Tento trend je ešte silnejší pre subpopuláciu pacientov bez predošlej liečby. Odhady pre subpopuláciu TN naznačujú vyššiu účinnosť alektinibu než u populácie ITT. Všetky odhady sú blízke hodnote 1 a majú široké intervaly spoľahlivosti, ktoré prechádzajú cez hodnotu 1.

Podľa DR sú výsledky podľa metódy anchored MAIC výrazne ovplyvnené vysokou mierou crossoveru. Preto DR preferuje výsledky podľa metódy unanchored MAIC, ktorá sa problému s crossoverom vyhýba. Odhady bodov HR pre OS generované touto metódou naznačujú lepšiu účinnosť brigatinibu.

Intervaly spoľahlivosti prechádzajú cez hodnotu 1 a sú široké naprieč všetkými metódami a populáciami. Odhad pre subpopuláciu TN sa zhoršil oproti populácii ITT v neprospech brigatinibu naprieč všetkými metódami.

V predložennom nepriamom porovnaní boli použité predbežné údaje z oboch štúdií. V prípade unanchored MAIC boli pre alektinib použité ešte staršie údaje, keďže pri neskoršom sledovaní K-M dáta potrebné pre túto metódu neboli k dispozícii.

**Tabuľka 5: Výsledky nepriameho porovnania brigatinibu a alektinibu predloženého DR v ukazovateli mortalita**

	ITT	TN	Použité dáta
Počet pacientov: brigatinib vs krizotinib	137; 138	101; 101	
<b>Metóda: Neupravený Bucher</b>			
OS HR (CI)	1,36 (CI: 0,74-2,5)	1,54 (CI: 0,78-3,05)	<u>ALTA-1L</u> OS HR = 0,67 dĺžka sledovania 24,9 mesiacov (Camidge et al., 2020)
efektívna veľkosť vzorky (ESS): brigatinib vs. krizotinib	137; 138	101; 101	<u>ALEX</u> OS HR = 0,69 dĺžka sledovania 37,8 mesiaca (Mok et al., 2019)
<b>Metóda: Anchored MAIC</b>			
OS HR (CI)	1,21 (CI: 0,65-2,24)	1,49 (CI: 0,74-3,02)	<u>ALTA-1L</u> OS HR = 0,67 dĺžka sledovania 24,9 mesiacov (Camidge et al., 2020)
ESS: brigatinib vs. krizotinib	127; 133	87; 94	<u>ALEX</u> OS HR = 0,69 dĺžka sledovania 37,8 mesiaca (Mok et al., 2019)
<b>Metóda: Unanchored MAIC</b>			
OS HR (CI)	0,83 (CI: 0,52-1,33)	0,89 (CI: 0,53-1,51)	<u>ALTA-1L</u> OS HR = 0,67 dĺžka sledovania 24,9 mesiacov (Camidge et al., 2020)
ESS: brigatinib	124	82	<u>ALEX</u> OS HR = 0,76 dĺžka sledovania 27,8 mesiaca (Camidge et al., 2018)

Pozn: ITT - celá populácia, TN - populácia bez predchádzajúcej liečby  
HR < 1 implikuje superioritu brigatinibu, HR – pomer rizík (hazard ratio); ESS – veľkosť vzorky (effective sample size); CI – interval spoľahlivosti (confidence interval)

Zdroj: [33, 37]

V rámci analýzy podskupín pacientov s mozgovými metastázami na začiatku liečby naznačuje naivné porovnanie výsledkov štúdií ALTA-1L a ALEX vyššiu účinnosť brigatinibu oproti alektinibu v OS (OS-BM) (Tabuľka 6).

**Tabuľka 6: Porovnanie výsledkov klinických štúdií brigatinibu a alektinibu u pacientov s mozgovými metastázami v ukazovateli mortalita**

	<b>Štúdia ALTA-1L (brigatinib vs krizotinib)</b>	<b>Štúdia ALEX (alektinib vs krizotinib)</b>
OS-BM HR (CI)	0,43 (CI: 0,21-0,89)	0,58 (CI: 0,34-1,00)
čas sledovania	40 mesiacov v ramene s brigatinibom (finálne dáta)	48,2 mesiacov v ramene s alektinibom (finálne dáta)

Zdroj: [31, 32]

*Morbidita (D0005, D0006, D0011)*

Výsledky v HR pre PFS-BIRC, ako aj PFS-INV (Tabuľka 7) podľa metód anchored aj unanchored MAIC uprednostňujú brigatinib pred alektinibom v populácii ITT. V populácii TN je účinok podobný pre PFS-INV v anchored MAIC, zatiaľ čo prínos sa mení v prospech alektinibu v ostatných odhadoch. Všetky odhady sú blízke hodnote 1 a majú široké intervaly spoľahlivosti, ktoré prechádzajú cez hodnotu 1.

**Tabuľka 7: Výsledky nepriameho porovnania brigatinibu a alektinibu predloženého DR v ukazovateli chorobnosť: PFS-BIRC a PFS-INV**

Populácia	ITT	TN	Použité dáta
<b>Ukazovateľ 1:</b>	<b>PFS-BIRC</b>		
Počet pacientov: brigatinib vs krizotinib	137; 138	101; 101	ALTA-1L OS HR = 0,49 (CI: 0,35-0,68) dĺžka sledovania 24,9 mesiacov (Camidge et al., 2020)  ALEX OS HR = 0,5 (CI: 0,36-0,7) dĺžka sledovania 18,6 mesiaca (Peters et al., 2017)
<b>Metóda: Neupravený Bucher</b>			
OS HR (CI)	1,04 (CI: 0,65-1,66)	1,11 (CI: 0,67-1,85)	
efektívna veľkosť vzorky (ESS): brigatinib vs. krizotinib	137; 138	101; 101	
<b>Metóda: Anchored MAIC</b>			
OS HR (CI)	0,97 (CI: 0,61-1,55)	1,05 (CI: 0,63-1,74)	
ESS: brigatinib vs. krizotinib	127; 133	87; 94	
<b>Metóda: Unanchored MAIC</b>			
OS HR (CI)	0,97 (CI: 0,69-1,42)	1,07 (CI: 0,73-1,56)	
ESS: brigatinib	124	81	
<b>Ukazovateľ 2:</b>	<b>PFS-INV</b>		
Počet pacientov: brigatinib vs krizotinib	137; 138	101; 101	ALTA-1L OS HR = 0,43 (CI: 0,31-0,61) dĺžka sledovania 24,9 mesiacov (Camidge et al., 2020)  ALEX OS HR = 0,43 (CI: 0,32-0,58) dĺžka sledovania 37,8 mesiaca (Mok et al., 2019)
<b>Metóda: Neupravený Bucher</b>			
OS HR (CI)	1,05 (0,67-1,64)	0,99 (CI: 0,60-1,63)	
ESS: brigatinib vs. krizotinib	137; 138	101; 101	
<b>Metóda: Anchored MAIC</b>			
OS HR (CI)	0,97 (CI: 0,62- 1,52)	0,92 (CI: 0,56-1,53)	
ESS: brigatinib vs. krizotinib	127; 133	87; 94	

<b>Metóda: Unanchored MAIC</b>		
OS HR (CI)	0,97 (CI: 0,68-1,38)	1,03 (CI: 0,69-1,52)
ESS: brigatinib	124	81

Pozn: ITT - celá populácia, TN - populácia bez predchádzajúcej liečby

HR < 1 implikuje superioritu brigatinibu, HR – pomer rizík (hazard ratio); ESS – veľkosť vzorky (effective sample size); CI – interval spoľahlivosti (confidence interval)

Zdroj: [33,37]

Analýza nepriameho porovnania predloženého DR neobsahovala porovnanie brigatinibu a alektinibu z hľadiska intrakraniálnej účinnosti. V rámci analýzy podskupín pacientov s mozgovými metastázami na začiatku liečby naznačuje naivné porovnanie výsledkov štúdií ALTA-1L a ALEX vyššiu účinnosť brigatinibu oproti alektinibu v PFS. Dáta o intrakraniálnom PFS alektinibu sú dostupné len po krátkom čase sledovania a sú nezrelé, naznačujú však možnú vyššiu účinnosť alektinibu u pacientov s mozgovými metastázami aj bez nich (Tabuľka 8).

Porovnanie účinnosti brigatinibu a alektinibu u subpopulácie s mozgovými metastázami bolo nájdené v Ando et al. 2020 [34], Ma et. Al (2021) [35] a Zhao et al. 2021 [36]. Ando et al. (2020) [34] v nepriamom porovnaní niekoľkých ALK TKI neidentifikovali štatisticky významný rozdiel medzi alektinibom a brigatinibom u pacientov s metastázami v mozgu alebo bez nich. Preukázali však vyššiu účinnosť brigatinibu pomocou analýzy poradia podľa účinnosti (z angl. efficacy ranking analysis, ERA) u pacientov s metastázami v mozgu. Hodnoty SUCRA pre PFS boli 95,3 % pre brigatinib, 54,8 % pre alektinib a 0,0 % pre krizotinib u podskupiny s metastázami do CNS. Ma et al. (2021) [35] v NMA niekoľkých ALK TKI identifikovali vyššiu účinnosť alektinibu oproti brigatinibu v PFS-BM (HR = 0.96, CrI: 0,04 – 18,61) aj v rámci Bayesian ranking profiles. Zhao et al. (2021) [36] v NMA niekoľkých ALK TKI identifikovali vyššiu účinnosť alektinibu oproti brigatinibu v PFS-BM (HR = 0.96, CrI: 0,04 – 18,61) a naopak vyššiu účinnosť brigatinibu v ORR-BM (z angl. overall response rate).

**Tabuľka 8: Porovnanie výsledkov klinických štúdií brigatinibu a alektinibu u pacientov s mozgovými metastázami v ukazovateli mortalita**

	<b>Štúdia ALTA-1L (brigatinib vs krizotinib)</b>	<b>Štúdia ALEX (alektinib vs krizotinib)</b>
<b>PFS-BM</b>		
čas sledovania	40 mesiacov v ramene s brigatinibom (finálne dáta)	48,2 mesiacov v ramene s alektinibom (finálne dáta)
PFS-INV-BM HR (CI)	0,25 (CI: 0,14-0,46)	0,37 (CI: 0,23-0,58)
<b>iPFS</b>		
čas sledovania	██████████	██████████
iPFS-(B)IRC-BM (CI)	██████████	██████████
iPFS-(B)IRC-bez_BM (CI)	██████████	██████████

Pozn.: PFS-INV-BM - prežívanie bez progresie u pacientov s mozgovými metastázami na začiatku sledovania podľa hodnotenia investigátora, iPFS-BIRC-BM - intrakraniálne prežívanie bez progresie u pacientov s mozgovými metastázami na začiatku sledovania podľa hodnotenia zaslepenej nezávislej hodnotiacej komisie (v prípade štúdie ALEX komisia nebola zaslepená); HR < 1 implikuje superioritu brigatinibu, HR – pomer rizík (hazard ratio); CI – interval spoľahlivosti (confidence interval)

Zdroj: [31, 32, 33]

### Kvalita života (D0012, D0013)

Analýza nepriameho porovnania predloženého DR neobsahovala porovnanie brigatinibu a alektinibu z hľadiska výsledkov kvality života.

Analýza nepriameho porovnania predloženého DR neporovnávala brigatinib a alektinib z hľadiska kvality života. Jednoduché porovnanie výsledkov HRQoL v štúdiách ALTA-1L a ALEX naznačuje vyšší prínos brigatinibu (Tabuľka 9).

**Tabuľka 9: Čas do zhoršenia celkového zdravotného stavu/kvalita života**

Štúdia	Ukazovateľ*	HR (CI)	čas sledovania
ALTA-1L	Čas do zhoršenia (worsening) celkového zdravotného stavu/kvalita života	██████████	██████████
ALEX	Čas do zhoršenia (deterioration) celkového zdravotného stavu/kvalita života	██████████	██████████

\* rozdiel medzi ukazovateľmi (worsening/deterioration) je nejasný.

Zdroj: [33]

## 4.3. Bezpečnosť

### 4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Pri hodnotení bezpečnosti boli do úvahy brané tieto ukazovatele:

- Frekvencia výskytu závažných nežiaducich účinkov. Nežiaduce účinky stupňa 3, 4, 5.
- Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov. Nežiaduce účinky stupňa 1 a 2.
- Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

### 4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

- Komparatívna bezpečnosť brigatinibu a alektinibu bola hodnotená na základe štúdií opísaných v časti 4.2.2.

### 4.3.3. Výsledky

*Komparatívna bezpečnosť (C0008)*

- Analýza nepriameho porovnania predloženého DR neobsahovala porovnanie brigatinibu a alektinibu z hľadiska bezpečnosti. NIHO informatívne uvádza naivné porovnanie výsledkov bezpečnosti štúdií ALTA-1L a ALEX.
- V štúdií ALTA-1L malo 70 % pacientov na brigatinibe a 56 % pacientov na krizotinibe závažné nežiaduce účinky stupňa 3-4. V štúdií ALEX malo 47 % pacientov v ramene s alektinibom a 52 % pacientov v ramene krizotinibom SAE stupňa 3-4. 8 % pacientov zomrelo v oboch ramenách v štúdií ALTA-1L, zatiaľ čo 5 % pacientov zomrelo v oboch ramenách v ALEX. U 13 % pacientov užívajúcich brigatinib sa vyskytli nežiaduce účinky, ktoré viedli k prerušeniu liečby, v porovnaní s 9 % v skupine s krizotinibom v štúdií ALTA-1L. 15 % pacientov prerušilo liečbu kvôli AE v oboch ramenách v štúdií ALEX. Najčastejšie závažné nežiaduce účinky 3. stupňa pre brigatinib zahŕňali zvýšenie krvnej kreatínfosfokinázy (CPK) (26 %), zvýšenie lipázy (15 %) a hypertenziu (14 %). Medzi najčastejšie SAE 3. stupňa pre alektinib patrí zvýšená anémia (6 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (5 %), zvýšená alanínaminotransferáza (5 %) (Tabuľka 10).

**Tabuľka 10: Výsledky v bezpečnosti klinických štúdií ALTA-1L a ALEX (finálne dáta)**

	ALTA-1L		ALEX	
	brigatinib	krizotinib	alektinib	krizotinib
Počet pacientov	136	137	152	151
Úmrtie	11 (8 %)	11 (8 %)	7 (5 %)	7 (5 %)
Závažné nežiaduce účinky (3. – 4. stupeň)	95 (70 %)	77 (56 %)	72 (47 %)	78 (52 %)
Nežiaduce účinky (1. – 2. stupeň)	30 (22 %)	49 (36 %)	68 (45 %)	62 (41 %)
Nežiaduce účinky vedúce k prerušeniu liečby	18 (13 %)	12 (9 %)	22 (15 %)	22 (15 %)

<b>Závažné nežiaduce účinky hlásené u 5 % pacientov v oboch liečebných ramenách</b>				
Zvýšená krvná kreatínfosfokináza <sup>a</sup>	36 (26 %)	2 (1 %)	N/A	N/A
Zvýšená lipáza <sup>b</sup>	21 (15 %)	11 (8 %)	N/A	N/A
Hypertenzia	19 (14 %)	6 (4 %)	N/A	N/A
Zvýšená amyláza <sup>b</sup>	8 (6 %)	2 (1 %)	N/A	N/A
Zápal pľúc	7 (5 %)	5 (4 %)	N/A	N/A
Zvýšená alanínaminotransferáza	6 (4 %)	14 (10 %)	7 (5 %)	24 (16 %)
Zvýšená aspartátaminotransferáza	6 (4 %)	9 (7 %)	7 (5 %)	16 (11 %)
Znížený počet neutrofilov	1 (1 %)	7 (5 %)	0	8 (5 %)
Anémia	N/A	N/A	9 (6 %)	1 (1 %)

Zdroj: [31, 32]

#### Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

Súhrn charakteristických vlastností lieku uvádza možné nežiaduce reakcie na brigatinib, ktoré si môžu vyžadovať prerušenie alebo zníženie dávky v závislosti od závažnosti a iných sprievodných faktorov, vrátane intersticiálnej choroby pľúc/pneumonitídy, hypertenzie, bradykardie, zvýšenia CPK, zvýšenia lipázy alebo amylázy, hepatotoxicity, hyperglykémia, poruchy videnia.

V konečnej analýze ALTA-1L sa zníženie dávky v dôsledku nežiaducich účinkov vyskytlo u 44 % v ramene brigatinibu a 25 % pacientov v ramene krizotinibu. Najčastejšie príčiny zníženia dávky v dôsledku AE súviseli s laboratórnymi zmenami (napr. zvýšená CPK, lipáza, amyláza). Mimo klinického skúšania nemusia asymptomatické zmeny viesť k zníženiu dávky. Vplyv zníženia dávky podľa protokolu na účinnosť v ramene brigatinibu sa posudzoval v analýze expozície PFS. Výsledky tejto analýzy ukázali, že neexistuje štatisticky významný vzťah medzi dennou expozíciou brigatinibu a rizikom progresie ochorenia alebo úmrtia [29].

Frekvencia znižovania dávky v dôsledku AE sa zvyšovala s dlhším sledovaním u pacientov, najmä v ramene s brigatinibom (Tabuľka 11).

**Tabuľka 11: Podiel pacientov, ktorí znížili dávku liečiva kvôli nežiaducim účinkom v štúdiu ALTA-1L**

čas sledovania v ramene s brigatinibom	brigatinib	krizotinib
11 mesiacov	29%	21%
24,9 mesiacov	38%	25%
40 mesiacov	44%	25%

Zdroj: [38, 29, 31]

## 4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

### 4.4.1. Zhrnutie výsledkov a ich interpretácia

DR prezentoval výsledky nepriameho porovnania na základe troch metód (neupravený Bucher, anchored MAIC a unanchored MAIC) pre dve subpopulácie pacientov (ITT a bez liečby, TN) v sledovaných ukazovateľoch OS, PFS-BIRC a PFS-INV.

Výsledky v žiadnom ukazovateli nepreukázali štatisticky významný vyšší prínos brigatinibu oproti alektinibu nezávisle od metódy a subpopulácie. Všetky výsledky HR majú značne široké intervaly spoľahlivosti a všetky prechádzajú cez hodnotu 1. Okrem toho bodové odhady HR sa všetky blížila k 1, ich hodnota sa nekonzistentne mení raz v prospech brigatinibu inokedy v prospech alektinibu (Tabuľka 5, Tabuľka 7).

Je pravdepodobné, že k neistote a nekonzistentnosti údajov prispievajú rozdiely v populáciách v zahrnutých štúdiách, nezrelosť údajov o celkovom prežívaní v oboch štúdiách, ako aj vysoký crossover na krizotinib v štúdiu ALTA-1L. Tieto faktory identifikoval aj NICE-ERG [37].

V rámci intrakraniálnej účinnosti je podľa jednoduchého porovnania výsledkov klinických štúdií účinnejší brigatinib v PFS-BM, opačný trend je pozorovaný v iPFS-BM. Identifikované MA ukazujú nekonzistentné výsledky.

Jednoduché porovnanie výsledkov HRQoL v štúdiách ALTA-1L a ALEX naznačuje vyšší prínos brigatinibu.

Analýza nepriameho porovnania predloženého DR neobsahovala porovnanie brigatinibu a alektinibu z hľadiska bezpečnosti. V naivnom porovnaní štúdií ALTA-1L a ALEX trpeli akýmkoľvek závažným nežiaducim účinkom stupňa 3-4 častejšie pacienti liečení brigatinibom ako s alektinibom (70 % oproti 47 %), zatiaľ čo o niečo viac pacientov liečených alektinibom zomrelo a prerušilo liečbu v dôsledku nežiaducich účinkov. Toto porovnanie však nezohľadňuje rozdiely v skúmaných populáciách alebo rozdiely upravené o účinok komparátora.

NICE-ERG uviedol, že klinickým odporúčaním spoločnosti a ERG bolo, že brigatinib má odlišný, ale porovnateľný bezpečnostný profil ako alektinib. Odborníci A a B, ktorých konzultoval NIHO, uviedli, že brigatinib môže byť oproti alektinibu vhodnejší pre pacientov s dysfunkciou orgánov (napr. pečeň, obličky, bradykardia, metabolizmus lipidov). Oproti brigatinibu sa pri alektinibe vyskytla zvýšená hladina bilirubínu a akútne poranenie obličiek často ako závažné nežiaduce účinky, kým u brigatinibu sa tieto reakcie vyskytli menej často a len ako nežiaduce účinky (akéhokoľvek stupňa). Bradykardia sa pri alektinibe vyskytla veľmi často medzi nežiaducimi účinkami, kým pri brigatinibe menej často medzi závažnými nežiaducimi účinkami [39, 19].

#### 4.4.2. Finálne dáta klinických štúdií

Žiadne z nepriamych porovnaní predložených DR nezahrnulo výsledky z konečného sledovania zo štúdií ALTA-1L a ALEX. V prípade OS sa účinnosť brigatinibu aj alektinibu vo finálnom sledovaní zlepšila v porovnaní s priebežnými údajmi. V prípade anchored MAIC (metóda, ktorú preferuje NIHO) bolo zlepšenie väčšie v prípade brigatinibu (zlepšenie v ALTA-1L HR o 12 % zatiaľ čo v ALEX zlepšenie HR o 3 %) (Tabuľka 12). Pokiaľ ide o PFS-BIRC a PFS-INV, konečná analýza údajov generovala výsledky s predbežnou analýzou. NIHO preto predpokladá, že zahrnutie konečných údajov do nepriameho porovnania predloženého DR by mohlo zlepšiť odhady OS v prospech brigatinibu.

**Tabuľka 12: Porovnanie výsledkov v účinnosti brigatinibu a alektinibu v štúdiách ALTA-1L a ALEX podľa času sledovania**

Ukazovateľ	Štúdiá	Finálne/posledné dostupné dáta	Dáta použité v nepriamych porovnaníach predložených DR
čas sledovania	ALTA-1L	40 mesiacov v ramene s brigatinibom	24,9 mesiacov v ramene s brigatinibom
	ALEX	48,2 mesiacov v ramene s alektinibom	37,8 mesiacov v ramene s alektinibom
medián OS	ALTA-1L	nedosiahnutý	nedosiahnutý
	ALEX	nedosiahnutý	nedosiahnutý
OS HR (CI)	ALTA-1L	0,81 (CI: 0,53-1,22)	0,92 (CI: 0,57-1,47)
	ALEX	0,67 (CI: 0,46-0,98)	0,69 (CI: 0,47-1,02) - anchored MAIC 0,76 (CI: 0,50-1,15) - unanchored MAIC (po 27,8 mesiacoch sledovania)
OS s mozgovými metastázami (CI)	ALTA-1L	0,43 (CI: 0,21-0,89)	N/A
	ALEX	0,58 (CI: 0,34-1,00)	N/A
PFS-BIRC (CI)	ALTA-1L	0,48 (CI: 0,35-0,66)	0,49 (CI: 0,35-0,68)
	ALEX	N/A	0,5 (CI: 0,36-0,7) - po 18,6 mesiacoch sledovania
PFS INV (CI)	ALTA-1L	0,43 (CI: 0,31-0,58)	0,43 (CI: 0,31-0,61)
	ALEX	0,43 (CI: 0,32-0,58)	0,43 (CI: 0,32-0,58)

Zdroj: [31,32, 33]



#### 4.4.3. Porovnanie záverov s inými systematickými prehľadmi

Okrem nepriamych porovnaní predložených DR NIHO posúdil aj výsledky systematického prehľadu účinnosti a bezpečnosti viacerých inhibítorov ALK zo štúdie od Cochrane Collaboration, Cameron et al. (2022) [40]. Autori porovnávali niekoľko inhibítorov ALK (ALK TKI) z hľadiska ich relatívnej účinnosti v porovnaní s krizotinibom v rámci ukazovateľov OS, PFS, HRQoL a bezpečnosti. Štúdia zahrnula do analýzy ALK TKI:

- brigatinib (na základe RCT: ALTA-1L)
- alektinib (na základe RCT: ALEX, ALEX-J a ALESIA)
- lorlatinib (na základe RCT: CROWN)

Autori uskutočnili MA v prípade potreby použili model s fixným efektom. V analýze použili priebežné údaje zo štúdie ALTA-1L po sledovaní 24,9 mesiaca (Camidge et al., 2020) [29] a konečné údaje zo štúdie ALEX (Mok et al., 2020) [32]. MA v Cameron et al. (2022) [40] nepreukázala rozdiel v efekte vybraných ALK TKI z hľadiska OS, PFS a celkových nežiaducich účinkov (Tabuľka 13). Na druhej strane, MA ukázala rozdiel medzi inhibítormi ALK v miere výskytu SAE stupňa 3 a 4. Analýza forest-plot-u naznačila vyššiu bezpečnosť alektinibu (risk ratio, RR = 0,73) oproti brigatinibu (RR = 1,20) alebo lorlatinibu (RR = 1,30) v porovnaní s krizotinibom. Tieto výsledky podporujú tvrdenie DR, že medzi brigatinibom a alektinibom nie je žiadny rozdiel. Podporujú tiež náznak vyššej bezpečnosti alektinibu v závažných nežiaducich účinkoch 3. až 4. stupňa pozorovanej v naivnom porovnaní výsledkov štúdií ALTA-1L a ALEX. Vhodnosť MA v Cameron et al. (2022) pre porovnanie brigatinibu a alektinibu je ovplyvnená jeho dizajnom. Analýzy porovnávali všetky ALK TKI (vrátane lorlatinibu) zo všetkých dostupných štúdií naraz, neuskutočnilo sa žiadne samostatné porovnanie brigatinibu (ALTA-1L) a alektinibu (ALEX). Zároveň zahrnutá štúdia ALEX-J podľa NICE-ERG nie je vhodná pre hodnotenie liečiva, pretože skúšobná dávka alektinibu sa líši od klinickej praxe používanej v Spojenom kráľovstve (ktoré je ekvivalentné so Slovenskom). Výsledky z MA v Cameron et al. (2022) považuje NIHO za dodatočný zdroj informácií vzhľadom na jej limitácie.

**Tabuľka 13: Výsledky meta-analýzy účinnosti a bezpečnosti inhibítorov ALK v porovnaní s krizotinibom - Cameron et al. (2022)**

Ukazovateľ	Výsledky testu rozdielu medzi inhibítormi	Rozdiel medzi inhibítormi v efekte
OS	$\text{Chi}^2 = 1,93; \text{df} = 2 (P = 0,38); I^2 = 0\%$	nie
PFS-BIRC	$\text{Chi}^2 = 4,16; \text{df} = 2 (P = 0,12); I^2 = 52\%$	nie
HRQoL	Meta-analýza nie je možná, keďže len v štúdií ALEX bol analyzovaný výsledok „čas do zhoršenia“ (deterioration)	N/A
Nežiaduce účinky	$\text{Chi}^2 = 2,61; \text{df} = 2 (P = 0,27); I^2 = 23,3\%$	nie
Závažné nežiaduce účinky (stupeň 3 a 4)	$\text{Chi}^2 = 27,23; \text{df} = 2 (P < 0,001); I^2 = 92,7\%$	áno

Zdroj: [40]

V rámci intrakraniálnej účinnosti existuje náznak vyššieho prínosu v účinnosti brigatinibu oproti alektinibu pri OS a PFS u pacientov, ktorí mali mozgové metastázy na začiatku liečby. Vyššiu účinnosť brigatinibu z hľadiska intrakraniálneho PFS však nebolo možné potvrdiť.

#### 4.4.4. Validita klinických údajov

##### *Interná validita*

##### Jednotlivé štúdie zahrnuté v nepriamych porovnaníach predložených DR

Kvalitu dôkazov v ALTA-1L a ALEX hodnotila NICE-ERG [37], ktorá uviedla, že obe štúdie mali nízke riziko bias vo všetkých doménach skreslenia podľa nástroja Cochrane Risk of Bias [41].

V oboch štúdiách neboli údaje o OS zrelé na konci štúdie v skupine skúmaných liekov.

##### Nepriame porovnanie poskytnuté DR

NICE-ERG [37] dospel k záveru, že 3 použité metódy nepriameho porovnania (nevážený Bucher, anchored MAIC, unanchored MAIC) boli vhodne zvolené a správne implementované. Výsledky predložených nepriamych porovnaní sú však spojené so značnou neistotou.

Porovnatelnosť údajov zo štúdií ALTA-1L a ALEX je ovplyvnená rozdielom v populáciách (podiel pacientov s metastázami na začiatku liečby a podiel pacientov, ktorí podstúpili predchádzajúcu chemoterapiu), ako aj vysoký crossover z brigatinibu na krizotinib v štúdiu ALTA-1L. Vysoká miera crossover zvyšuje neistotu najmä vo výsledkoch anchored MAIC.

Výsledky z unanchored MAIC sa opierajú o silný predpoklad, že všetky modifikátory účinku a prognostické faktory boli zohľadnené. DR nepreukázal, že tento predpoklad bol v ich prípade platný.

Výsledky z unanchored MAIC v celkovom prežívaní môžu byť problematické z dôvodu použitých údajov po kratšej dobe sledovania štúdie ALEX (27,8 mesiaca v porovnaní s 37,8 mesiacmi pre dáta z ALEX v anchored MAIC). Ak by sa použili údaje po dlhšej dobe sledovania (so zlepšeným účinkom alektinibu), výsledky celkového prežívania v unanchored MAIC by sa pravdepodobne posunuli v prospech alektinibu. NIHO považuje za validné, že použitie údajov po kratšej dobe sledovania bolo z metodických dôvodov (dostupnosť K-M údajov).

Rozdiel medzi výsledkami pre populácie ITT a TN v nepriamom porovnaní je neočakávaný. Predpokladom je, že predliečení pacienti budú mať horšie výsledky v liečbe ako neliečení pacienti.

Tento trend bol potvrdený v rámci PFS aj v dlhšom sledovaní v štúdiu ALTA-1L [29]. V nepriamom porovnaní však niektoré výsledky v OS alebo PFS ukazujú slabší účinok brigatinibu v TN populácii v porovnaní s ITT populáciou.

Nepriame porovnanie predložené DR bolo vypracované externou poradenskou organizáciou na žiadosť DR. V dôsledku toho by sa informácie uvedené v správach mali posudzovať s ohľadom na tento potenciálny konflikt záujmov a chýbajúce peer-review.

##### *Externá validita*

Výber subpopulácie TN v nepriamom porovnaní bol primeraný, pretože je v súlade s indikačným obmedzením pre pacientov v prvej línii liečby, ktoré požaduje DR.

Vzhľadom na vylučovacie kritériá v štúdiu ALTA-1L je možné, že niektorí pacienti, ktorí by v klinickej praxi na Slovensku dostávali brigatinib, budú mať v dôsledku komorbidít inú prognózu alebo efekt liečby, ako sa pozorovalo v štúdiu:

Štúdia vylúčila pacientov s významným, nekontrolovaným alebo aktívnym kardiovaskulárnym ochorením (definovaným v protokole štúdie), účastníkov s nekontrolovanou hypertenziou, účastníkov, ktorí majú v anamnéze alebo na začiatku prítomnosť pľúcne intersticiálne ochorenie, pneumonitídu súvisiacu s liekmi alebo radiačnú pneumonitídu, pacientov s prebiehajúcou alebo aktívnou infekciou a malabsorbčným syndrómom alebo iným gastrointestinálnym ochorením alebo stavom. Indikácia v podaní spoločnosti nevyklučuje takéto skupiny pacientov.

V štúdiu ALTA-1L sa zníženie dávky v dôsledku nežiaducich účinkov vyskytlo u 44 % pacientov v skupine s brigatinibom a u 25 % pacientov v skupine s krizotinibom. Najčastejšie príčiny zníženia dávky v dôsledku AE súviseli s laboratórnymi zmenami (napr. zvýšená CPK, lipáza, amyláza). Podľa Camidge et al. (2020) [29] ide o prevažne o asymptomatické

zmeny, ktoré by nemuseli vyvolať zníženie dávky v klinickej praxi. Preto sa v klinickej praxi očakáva, že zníženie dávky bude prebiehať v menšej miere ako v klinickom skúšaní. Tento aspekt má neznámy vplyv na účinnosť a bezpečnostné účinky preukázané v skúške v porovnaní s reálnym prostredím.

#### **4.4.5. Prebiehajúce štúdie**

Neboli identifikované žiadne prebiehajúce klinické štúdie, ktoré by porovnávali účinnosť a bezpečnosť brigatinibu a alektinibu v prvej línii liečby. V súčasnosti prebieha RCT fázy 3 s názvom „ALTA 3“ [42], ktorá porovnáva tieto dve intervencie, avšak len pre pacientov, ktorí boli predtým liečení krizotinibom (druhá a ďalšia lúnia).

#### **4.4.6. Limitácie hodnotenia**

Na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov bol vykonaný nesystematický prehľad literatúry. Proces preskúmania literatúry je opísaný v časti 2.3.

V niekoľkých metodických aspektoch sa hodnotenie mierne odchyľovalo od definície v PICO (časť 1.1).

- Pre účel posúdenia klinickej účinnosti boli uznané aj výsledky nepriameho porovnania podľa metódy MAIC.
- Ukazovatele intrakraniálne PFS a PFS u pacientov s mozgovými metastázami boli dodatočne zahrnuté do hodnotenia na základe predpokladaného prínosu v intrakraniálnej účinnosti podľa odborníkov A a B.

## 5. Hodnotenie klinického prínosu – liečba brigatinibom po predošlej liečbe krizotinibom (druhá a vyššie línie liečby)

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

### 5.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Nenašli sa žiadne dôkazy o vyššej klinickej účinnosti brigatinibu v porovnaní s chemoterapiou a BSC, ktoré by spĺňali definované kritériá.

V rámci bezpečnosti sa v predloženom nepriamom porovnaní chemoterapia javí ako efektívnejšia v porovnaní s brigatinibom, efekty však nie sú štatisticky významné.

Najväčší zdroj rizika bias pochádza zo skutočnosti, že všetky údaje zahrnuté v nepriamom porovnaní boli z jednoramenných štúdií s jedným ramienom (ALTA) alebo sa zakladali na jednom z ramien v RCT (ASCEND-5 a ALUR). Okrem toho existujú potenciálne zdroje rizika bias v nepriamom porovnaní.

### 5.2. Klinická účinnosť

#### 5.2.1. Hodnotené ukazovatele

V rámci klinickej účinnosti boli v súlade s PICO hodnotené ukazovatele:

- Mortalita: OS je definované ako doba do úmrtia z akejkoľvek príčiny.
- Morbidita: PFS-BIRC je definované ako doba do dátumu prvej dokumentovanej udalosti progresie ochorenia, ako ju hodnotí zaslepená nezávislá hodnotiacia komisia. V prípade NSCLC sa na posúdenie progresie môže použiť stupnica podľa kritérií hodnotenia odpovede v solídnych nádoroch (RECIST).

## 5.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

### Popis štúdie

Vyhľadávanie klinických štúdií prebehlo na webovej stránke clinicaltrials.gov. Boli zahrnuté štúdie, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Tieto kritériá spĺňa len prebiehajúca prvá a dokončená štúdia fázy 3 porovnávajúca účinnosť a bezpečnosť brigatinibu s chemoterapiou a BSC u pacientov predtým liečených krizotinibom. Komparátormi v štúdií definovanej v PICO sú chemoterapia (pemetrexed) a BSC.

V súčasnosti nie je k dispozícii žiadna klinická štúdia, ktorá by spĺňala definované kritériá vyhľadávania.

DR podložil účinnosť brigatinibu výsledkami nekomparatívnej štúdie ALTA [43] a výsledkami nepriameho porovnania, ktoré zahŕňali porovnanie štúdie ALTA a ďalších jednoramenných štúdií. Predložené štúdie nespĺňali kritériá na zaradenie štúdií do hodnotenie klinickej účinnosti brigatinibu. Tento typ štúdií je prijateľný pre posúdenie bezpečnosti (časť 5.3).

**Tabuľka 14. Prehľad relevantných klinických štúdií – účinnosť v druhej a vyšších línách liečby**

NCT	Názov	Intervencia	Komparátor	Status	Počet pacientov	Dátum ukončenia
NCT02094573 [43]	ALTA	Brigatinib	žiadny	dokončené	222 (110 na brigatinibe 90 mg → 180 mg)	27.02.2020

## 5.2.3. Výsledky

### Mortalita (D0001)

- Nenašli sa žiadne dôkazy, ktoré by odpovedali na výskumnú otázku.

### Chorobnosť (D0005, D0006, D0011)

- Nenašli sa žiadne dôkazy, ktoré by odpovedali na výskumnú otázku.

### Kvalita života (D0012, D0013)

- Nenašli sa žiadne dôkazy, ktoré by odpovedali na výskumnú otázku.

## 5.3. Bezpečnosť

### 5.3.1. Hodnotené kazovatele

Pri hodnotení bezpečnosti boli do úvahy brané tieto ukazovatele:

- Frekvencia výskytu závažných nežiaducich účinkov. Nežiaduce účinky stupňa 3, 4, 5.
- Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov. Nežiaduce účinky stupňa 1 a 2.
- Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

### 5.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

- Pri pátraní boli identifikované dve relevantné štúdie zamerané na liečivo brigatinib:
  - Štúdia fázy 2 ALTA [43] hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť dvoch rôznych dávkovacích režimov brigatinibu,
  - Štúdia fázy 2 Study 101 [44] hodnotiaca bezpečnosť, znášanlivosť, farmakokinetiku a predbežnú protinádorovú aktivitu brigatinibu.

- Okrem toho DR predložil analýzu nepriameho porovnania liečby brigatinibom s niekoľkými komparátormi vrátane porovnania s chemoterapiou a BSC. Z hľadiska porovnania bezpečnosti bol brigatinib v nepriamom porovnaní reprezentovaný len štúdiou ALTA a chemoterapia bola reprezentovaná kombináciou jednotlivých ramien zo štúdií ASCEND-5 [45] a ALUR [46]. V rámci bezpečnosti nebolo identifikované žiadne porovnanie brigatinibu a BSC.

**Tabuľka 15: Prehľad relevantných klinických štúdií – bezpečnosť v druhej a vyšších líniah liečby**

NCT	Názov	Intervencia	Komparátor	Status	Počet pacientov	Dátum ukončenia
NCT02094573	ALTA [43]	Brigatinib	žiadny	ukončená	222 (iba 110 na brigatinibe 90 mg → 180 mg)	27.02.2020
NCT01449461	Study 101 [44]	Brigatinib	žiadny	ukončená	79 (iba 25 s ALK+ NSCLC po liečbe krizotinibom)	18.02.2020
NCT01828112	ASCEND-5 [45]	Ceritinib	chemoterapia (pemetrexed alebo docetaxel)	Aktívny, nie nábor	116 (iba 40 na pemetrexe)	22.02.2024
NCT02604342	ALUR [46]	Alektinib	chemoterapia (pemetrexed alebo docetaxel)	ukončená	34 (iba 9 na pemetrexe)	13.08.2018

### Popis individuálnych štúdií

#### Charakteristiky štúdií

- ALTA je otvorená multicentrická randomizovaná štúdia fázy 2, ktorá sledovala účinnosť a bezpečnosť brigatinibu u dospelých pacientov s ALK+ NSCLC, u ktorých došlo k progresii pri užívaní krizotinibu. 112 pacientom sa podávalo 90 mg brigatinibu denne a 110 pacientom sa podávalo 90 mg denne v prvom týždni, po ktorých nasledovalo 180 mg denne. Štúdia sa uskutočnila v 71 centrách v 5 krajinách. Štúdia sa začala v roku 2014 a skončila vo februári 2020.
- Štúdia 101 je otvorená nerandomizovaná a nekomparatívna štúdia bezpečnosti brigatinibu u dospelých pacientov s ALK+ NSCLC alebo mutáciou EGFR. 71 zo 79 účastníkov sprogredovalo na liečbe krizotinibom. 32 pacientom s ALK+ bolo v prvom týždni podávaných 90 mg denne, následne 180 mg denne, z toho 25 pacientov bolo po predošlej liečbe krizotinibom. Zvyšok pacientov bol rozdelený do ďalších 5 skupín podľa rozdielneho dávkovania. Štúdia sa uskutočnila v 9 centrách v 2 krajinách. Štúdia sa začala v roku 2011 a skončila vo februári 2020.
- ASCEND-5 je otvorená multicentrická randomizovaná kontrolovaná štúdia fázy 3, ktorá porovnávala ceritinib (n=115) s chemoterapiou (n=116) u pacientov s ALK+ NSCLC, ktorí boli predtým liečení chemoterapiou (platinový dublet) a krizotinib. 40 účastníkov v ramene chemoterapie dostávalo pemetrexed a 73 dostávalo docetaxel. Štúdia sa uskutočnila v 110 centrách v 20 krajinách. Štúdia bola spustená v roku 2013 a jej dokončenie sa očakáva vo februári 2024. Prvé výsledky boli zverejnené v roku 2017.
- ALUR je otvorená multicentrická randomizovaná kontrolovaná štúdia fázy 3, ktorá porovnávala alektinib (n=79) s chemoterapiou (n=40) u pacientov s ALK+ NSCLC, ktorí boli predtým liečení chemoterapiou a krizotinibom. Účastníci v ramene chemoterapie dostávali pemetrexed alebo docetaxel. Štúdia sa uskutočnila v 54 centrách v 15 krajinách. Bola spustená v roku 2015 a dokončená v auguste 2018.

#### Kritériá zaradenia pacientov do štúdie

- Štúdia ALTA aj štúdia Study 101 zahŕňali pacientov s ALK+ NSCLC v štádiu IIIb alebo IV s primeranou funkciou orgánov a skríningom EKG. Štúdia ALTA zahŕňala pacientov s výkonnostným stavom podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) medzi 0 – 2 a adekvátnou hematologickou funkciou. Štúdia ALTA zahrnula pacientov, ktorí boli predliečení krizotinibom a vylúčila pacientov s anamnézou alebo prítomnosťou pľúcneho intersticiálneho ochorenia alebo pneumonitídy súvisiacej s liekom alebo symptomatických metastáz do CNS, ktoré boli neurologicky nestabilné alebo si vyžadovali zvýšenie dávky kortikosteroidov. Časť pacientov v štúdiu Study 101 bolo predliečených krizotinibom (n=25). Study 101 zahrnula účastníkov s ECOG 0

– 1 s minimálnou dĺžkou života 3 mesiace alebo viac. Vylúčení boli pacienti, ktorí v minulosti dostávali skúšanú látku, systémovú protirakovinovú liečbu (inú ako reverzibilnú TKI) alebo rádioterapiu 14 dní alebo menej pred začatím liečby brigatinibom .

- Štúdie ASCEND-5 a ALUR zahŕňali pacientov s ALK+ NSCLC v štádiu IIIb alebo IV, ktorí dostávali chemoterapiu a boli predliečení krizotinibom. ASCEND-5 vylúčil pacientov so symptomatickými metastázami do centrálného nervového systému (CNS), ktorí boli neurologicky nestabilní alebo potrebovali zvýšenie dávok steroidov v priebehu 2 týždňov pred skríningom na zvládnutie symptómov CNS. V štúdii ALUR boli zaradení účastníci so symptomatickými metastázami do CNS, pre ktorých rádioterapia neprichádza do úvahy. Pacienti s predchádzajúcou malignitou v priebehu posledných 3 rokov boli vylúčení. Účastníci, ktorí v minulosti dostávali akýkoľvek inhibítor ALK iný ako krizotinib, boli tiež vylúčení zo štúdie ALUR.

#### Primárne ukazovatele štúdií

- V štúdii ALTA bola primárnym ukazovateľom miera potvrdenej objektívnej odpovede podľa hodnotenia skúšajúceho (z angl. overall response rate as assessed by the investigator, ORR-INV) podľa RECIST.
- V štúdii Study 101 boli primárnymi ukazovateľmi odporúčaná dávka brigatinibu v druhej fáze skúšania (dávka, pri ktorej viac ako 1 zo 6 účastníkov zažíva toxicitu, ktorá vedie k obmedzeniu dávky) a miera objektívnej odpovede.
- V štúdii ASCEND-5 bol primárnym ukazovateľom PFS podľa hodnotenia zaslepanej nezávislej hodnotiacej komisie (PFS-BIRC).
- V štúdii ALUR bol primárnym ukazovateľom PFS podľa hodnotenia skúšajúceho (PFS-INV) podľa RECITS v1.1.

#### Popis populácie

- Pacienti v štúdiách ALTA a ASCEND-5 mali podobný priemerný vek (55,4 oproti 54,4) a mierne starší pacienti boli v štúdii v ALUR (58,8). Štúdia ALTA zahŕňala viac žien (58 %) ako ASCEND-5 (53 %) a ALUR (50 %). Pacienti v štúdii ALTA mali mierne lepší výkonnostný stav podľa ECOG (= 0-1) (91 %) v porovnaní so štúdiami ASCEND-5 (88 %) a ALUR (87 %). V štúdii Study 101 nebolo možné identifikovať charakteristiky populácie s ALK+ NSCLC, ktorí boli predliečení krizotinibom.

#### Nepriame porovnanie poskytnuté DR [47]

- V prvom kroku boli vykonané porovnania podľa metódy unanchored MAIC (matching-adjusted indirect comparison). MAIC upravuje rozdiely medzi klinickými štúdiami v základných charakteristikách pacientov s cieľom identifikovať koherentné výsledky tak, ako to štandardné metódy nepriameho porovnania nedokážu. Populácie porovnávacích štúdií boli upravené na základe charakteristík pacientov v štúdii ALTA. Každá štúdia s ramenom s komparátorom (ASCEND-5 a ALUR) sa individuálne porovnávala so štúdiou ALTA. Unanchored MAIC predpokladá podmienenú stálosť absolútnych efektov. Tento predpoklad je náročné splniť.
- V druhom kroku bola vykonaná NMA. Na syntézu jednotlivých výsledkov MAIC sa použili konvenčné metódy NMA. Boli použité metódy fixných aj náhodných efektov.

### 5.3.3. Výsledky

#### *Komparatívna bezpečnosť (C0008)*

V štúdii ALTA malo 49 % pacientov užívajúcich brigatinib závažné nežiaduce účinky stupňa 3 a 4 a 10 % pacientov muselo prerušiť liečbu kvôli akýmkoľvek nežiaducim účinkom. O niečo menej účastníkov malo závažné nežiaduce účinky v štúdii Study 101 v ramene, v ktorom pacienti užívali brigatinib v relevantnom dávkovaní. Toto rameno však zahŕňalo aj pacientov s mutáciou EGFR a pacientov, ktorí predtým nedostávali krizotinib – bezpečnosť pre relevantnú populáciu preto v štúdii Study 101 nie je možné posúdiť (Tabuľka 16).

**Tabuľka 16: Výsledky v bezpečnosti klinických štúdií ALTA a Study 101 (finálne dáta)**

	ALTA (n=110)	Study 101 (n=32)*
Závažné nežiaduce účinky (3. – 4. stupeň)	49%	44%
Nežiaduce účinky (1. – 2. stupeň)	51%	53%
Nežiaduce účinky vedúce k prerušeniu liečby	10%	N/A
Čas sledovania	18,6 mesiaca	N/A pre vybranú skupinu

\* Vráťane pacientov s EGFR a bez predošlej liečby krizotinibom

Zdroj: [48]

Nepriame porovnanie poskytnuté DR analyzovalo ukazovatele v prerušení liečby v dôsledku nežiaducich udalostí a skúseností s najmenej jednou nežiaducou udalosťou 3. alebo 4. stupňa. Výsledky ukazujú numericky lepšiu bezpečnosť užívania chemoterapie oproti brigatinibu, t.j. naznačuje, že brigatinib má vyššiu pravdepodobnosť prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich účinkov, ako aj výskytu nežiaducich účinkov 3. alebo 4. stupňa. Žiadny z výsledkov modelu efektov však nie je štatisticky významný (Tabuľka 17).

**Tabuľka 17: Výsledky v bezpečnosti podľa nepriameho porovnania dodaného DR**

	Model 1: Fixné efekty	Model 2: Náhodné efekty
Nežiaduce účinky vedúce k prerušeniu liečby, Odds ratio, (CI)	1,46 (CI: 0,72 - 2,89)	1,42 (CI: 0,51 - 3,63)
Závažné nežiaduce účinky (3. – 4. stupeň), Odds ratio, (CI)	1,07 (CI: 0,69 - 1,63)	1,17 (CI: 0,34 - 4,21)

Zdroj: [47, 49]

#### Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

Informácie o podávaní brigatinibu a poškodení zdravia pacienta sú uvedené v časti 4.3.3.

## 5.4. Diskusia o klinickej účinnosti

### 5.4.1. Zhrnutie výsledkov a ich interpretácia

Nenašli sa žiadne dôkazy o vyššej klinickej účinnosti brigatinibu v porovnaní s chemoterapiou a BSC, ktoré by spĺňali definované kritériá.

V rámci bezpečnosti malo 49 % pacientov užívajúcich brigatinib závažné nežiaduce účinky stupňa 3 a 4 na základe štúdie ALTA. V predložennom nepriamom porovnaní sa chemoterapia javí ako efektívnejšia z hľadiska bezpečnosti porovnaní s brigatinibom, efekty však nie sú štatisticky významné.

Najväčší zdroj rizika bias pochádza zo skutočnosti, že všetky údaje zahrnuté v nepriamom porovnaní boli z jednoramenných štúdií s jedným ramenom (ALTA) alebo sa zakladali na jednom z ramien v RCT (ASCEND-5 a ALUR). Okrem toho existujú potenciálne zdroje rizika bias v nepriamom porovnaní: rozdiely v charakteristikách pacientov medzi štúdiami, obmedzenia spojené s použitím metódy unanchored MAIC a použitie dát z unanchored MAIC pre uskutočnenie NMA.



## 5.4.2. Validita klinických dát

### *Interná validita*

#### Štúdia ALTA

NICE-ERG v hodnotení žiadosti uviedlo, že najväčším zdrojom rizika bias v štúdiu ALTA je chýbajúci komparátor v štúdiu. NICE-ERG súhlasí s použitím MAIC analýzy pre zmiernenie tohto rizika. Zvyšné typy rizika bias (selection bias, performance bias, detection bias, attrition bias, reporting bias) považuje NICE-ERG za nízke a v niektorých prípadoch nejasné.

#### Nepriame porovnanie

Podľa NICE-ERG [50] najväčšie riziko bias pochádza zo skutočnosti, že všetky údaje zahrnuté v nepriamom porovnaní boli z jednoramenných štúdií s jedným ramenom (ALTA) alebo sa zakladali na jednom z ramien v RCT (ASCEND-5 a ALUR).

CADTH [49] posúdil internú validitu príslušného nepriameho porovnania podľa dotazníka ISPOR Task Force Indirect Comparison/Network Meta-analysis Study Questionnaire a identifikoval viaceré problémy:

- Metóda unanchored MAIC je zriedka schopná splniť prísne predpoklady, že všetky relevantné prognostické faktory a modifikátory účinku boli zachytené v zahrnutých štúdiách. Niektoré z potenciálnych prognostických faktorov neboli zahrnuté do analýz (ako napr. a priori rádioterapia mozgu).
- Otázny je aj predpoklad, že ukazovatele bezpečnosti (a účinnosti, ktoré boli súčasťou analýzy) zdieľajú rovnaké prognostické faktory.
- Znakom validity metódy unanchored MAIC je tiež efektívna veľkosť vzorky, ktorá slúži ako ukazovateľ podobnosti medzi porovnávanými štúdiami. Pri porovnaní údajov o brigatinibe v štúdiu ASCEND-5 sa efektívna veľkosť vzorky značne znížila v porovnaní s pôvodnou veľkosťou vzorky.
- NMA je nevhodná vzhľadom na použitie údajov z výsledkov unanchored MAIC na vytvorenie „virtuálnych štúdií“ pre vytvorenie „head-to-head“ štúdií v rámci sietí. Ako sa uvádza v dokumente ISPOR: „Ak niektoré intervencie nie sú súčasťou tej istej siete, potom nie je možné vykonať nepriame porovnanie liečebných účinkov týchto intervencií bez významného rizika bias“, pretože nie je možné porovnávať relatívne účinky liečby bez spoločného komparátora.

Nepriame porovnanie predložené DR bolo vypracované externou poradenskou organizáciou na žiadosť DR. V dôsledku toho by sa informácie uvedené v správach mali posudzovať s ohľadom na tento potenciálny konflikt záujmov a chýbajúce peer-review.

### *Externá validita*

Podľa odborníka osloveného DR na Slovensku príslušní pacienti užívajú v rámci chemoterapie pemetrexed s cisplatinou/karboplatinou. Nepriame porovnanie však zahrnuje ramená s chemoterapiou, v ktorých časť pacientov užívala pemetrexed a časť (v prípade ASCEND-5 významnejšia časť) užívala docetaxel. Tieto rozdiely v komparátore znižujú prenositeľnosť výsledkov nepriameho porovnania na liečbu pacientov v klinickej praxi na Slovensku.

Vzhľadom na vylučovacie kritériá v štúdiu ALTA je možné, že niektorí pacienti, ktorí by v klinickej praxi na Slovensku dostávali brigatinib, by mali v dôsledku komorbidít inú prognózu alebo efekt liečby, než bolo pozorované v štúdiu. Štúdia ALTA zahŕňala pacientov s adekvátnou hematologickou funkciou. Vylúčení boli pacienti s anamnézou alebo prítomnosťou pľúcneho intersticiálneho ochorenia alebo pneumonitídy súvisiacej s liečivom alebo symptomatických metastáz do CNS, ktoré boli neurologicky nestabilné alebo si vyžadovali zvyšujúcu sa dávku kortikosteroidov.

### **5.4.3. Prebiehajúce štúdie**

Neboli identifikované žiadne prebiehajúce štúdie alebo klinické štúdie, ktoré by poskytli priame porovnanie brigatinibu s chemoterapiou alebo BSC. V súčasnosti prebieha RCT fázy 3 s názvom „ALTA 3“ [42], ktorá porovnáva tieto dve intervencie, avšak len pre pacientov, ktorí boli predtým liečení krizotinibom (druhá a ďalšia línia).

### **5.4.4. Limitácie hodnotenia**

Na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov bol vykonaný nesystematický prehľad literatúry. Proces prehľadu literatúry je opísaný v časti 2.3.

V niekoľkých metodických aspektoch sa hodnotenie mierne odchylovalo definície v PICO (časť 1.1).

- Pre účely posúdenia bezpečnosti boli uznané aj výsledky jednoramenných štúdií.
- Pre účely posúdenia klinickej účinnosti boli uznané aj výsledky nepriameho porovnania podľa metódy MAIC.

## 6. Ekonomické hodnotenie

Ekonomické hodnotenie (ECO)	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené pre predmetnú technológiu a komparátory správne?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátorov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

### 6.1. Zhrnutie ekonomického hodnotenia

Podľa výpočtov držiteľa registrácie je počet pacientov s ALK+ NSCLC vhodných na liečbu liečivom brigatinib (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.

Držiteľ registrácie poskytol analýzu minimalizácie nákladov (CMA) a analýzu užitočnosti nákladov (CUA) síce len na informačné účely, podľa NIHO však majú vplyv na hodnotenie klinickej účinnosti a v konečnom dôsledku aj na spôsob úhrady [7].

V prípade porovnania brigatinibu a alektinibu by bola CMA zamietnutá ako nevhodný typ analýzy, pretože DR neposkytol dôkaz o klinickej rovnocennosti brigatinibu a alektinibu (viac v časti 4 a časti 5).

Predložená CUA vychádzajúca z výsledkov metódy anchored MAIC (metóda, ktorú preferujú NIHO a NICE-ERG), ktorá ukazuje klinickú inferioritu brigatinibu oproti alektinibu. Tento aspekt vytvára pri predmetnej žiadosti na Slovensku špecifickú situáciu, keď sa síce nevyžaduje nákladová efektívnosť brigatinibu, ak by sa však vyžadovala, daná CUA by bola pravdepodobne zamietnutá na základe klinickej inferiority posudzovanej technológie v súlade s legislatívou<sup>P</sup>. Za takýchto špecifických okolností NIHO odporúča, aby schváleniu žiadosti o úhradu brigatinibu predchádzalo vyjednávanie o zľave z ceny lieku.

Celková úhrada Alunbrigu pre pacientov v liečbe prvej línie v rámci navrhovanej úhrady za balenie je 2,1 mil. eur v treťom roku. Brigatinib má šetriaci vplyv na rozpočet po zohľadnení nahrádzanej liečby vo výške 0,5 mil. Eur. Odhad je spojený neistotou, ktorá vyplýva z nejasného spôsobu odhadu počtu pacientov, ktorí by užívali brigatinib a zároveň potenciálne nadhodnoteným počtom pacientov, ktorí budú užívať zníženú dávku liečiva.

Keďže neexistujú dôkazy potrebné na preukázanie komparatívnej účinnosti a bezpečnosti brigatinibu u pacientov, ktorí boli predliečení krizotinibom, vplyv na rozpočet pre túto populáciu pacientov sa neberie do úvahy.

### 6.1.1. Hodnotenie vstupov a fungovania prezentovaného farmakoeconomického modelu (E0012, E0013)

#### Údaje o účinnosti a bezpečnosti [7]

Podľa výpočtov držiteľa registrácie je počet pacientov s ALK+ NSCLC 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.

Držiteľ registrácie poskytol analýzu minimalizácie nákladov (z angl. cost-minimisation, CMA) a analýzu efektívnosti/užitočnosti nákladov (z angl. cost-effectiveness analysis/cost-utility analysis, CEA/CUA) síce len na informačné účely, podľa NIHO však majú vplyv na hodnotenie klinickej účinnosti a v konečnom dôsledku aj na spôsob úhrady.

#### Analýza minimalizácie nákladov

DR tvrdí, že CMA sa môže aplikovať v prípade porovnania brigatinibu a alektinibu, keďže liečivá považuje za ekvivalentné z hľadiska ich klinickej účinnosti. Dôkazom ekvivalencie majú byť hodnoty HR blízke 1 a zároveň široké intervaly spoľahlivosti, a to bez ohľadu na typ ukazovateľa a použitú metódu v nepriamom porovnaní.

NIHO súhlasí s argumentom NICE-ERG [37], že široké intervaly spoľahlivosti možno interpretovať iba ako mieru neistoty a nie ako dôkaz ekvivalencie. NICE-ERG vysvetlil, že štatisticky nevýznamný rozdiel v nepriamom porovnaní, ktoré predložil DR, neznamená poskytnutie štatistického dôkazu o tom, že medzi liečivami nie je žiadny rozdiel. Z týchto dôvodov NICE odmietol analýzu minimalizácie nákladov spoločnosti (CMA), ktorá vyžaduje, aby porovnávané technológie mali rovnakú klinickú účinnosť [26].

Z CMA predloženej DR na Slovensku vyplýva, že brigatinib šetrí náklady. Na základe argumentov NICE by však NIHO odmietol CMA ako nevhodný typ analýzy nákladovej efektívnosti brigatinibu.

#### Analýza užitočnosti nákladov

NICE vyhodnotil analýzy nákladovej efektívnosti a následne odporučil brigatinib, odporúčanie však bolo založené na argumentoch, ktoré by v slovenskom systéme neboli akceptované.

V Anglicku aj na Slovensku DR predložil aj analýzu nákladovej efektívnosti (CEA/CUA)<sup>9</sup> v dvoch verziách na základe výsledkov metód anchored MAIC a unanchored MAIC. DR pre tento účel uprednostňuje použitie metódy unanchored, pretože nie sú ovplyvnené crossoverom v štúdiu ALTA-1L. Odhad OS HR v unanchored MAIC ukazuje väčší prínos brigatinib oproti alektinibu a podľa následnej CUA je brigatinib nákladovo efektívny.

NICE-ERG vo svojom hodnotení uvádza, že metóda anchored MAIC sa uprednostňuje vždy, keď je k dispozícii anchor (spoločný komparátor dvoch porovnávaných štúdií). Dôvodom je, že výsledky metódy unanchored MAIC sa opierajú o veľmi silné predpoklady a DR dostatočne nepodložil ich platnosť (časť 4.4.3.) [26]. Na rozdiel od metódy unanchored MAIC, výsledky anchored MAIC naznačujú vyššiu klinickú účinnosť alektinibu oproti brigatinibu v OS. V tomto prípade nákladovú efektívnosť brigatinibu v CUA nie je preukázaná v dôsledku negatívnej hodnoty inkrementálneho QALY (z angl. quality-adjusted life years).

Pokles relatívnej hodnoty QALY (t.j. klinickej inferiorita hodnotenej technológie) v CUA je v súčasnom systéme na Slovensku neakceptovateľný a predstavoval by silný predpoklad na zamietnutie technológie v procese kategorizácie<sup>†</sup>. V Anglicku je relatívny pokles QALY v hodnotení nákladovej efektívnosti prijateľný. V situácii, keď je technológia menej efektívna a zároveň menej nákladná ako jej komparátor, NICE „obrátí“ rozhodovacie pravidlo tak, že technológia musí

---

<sup>9</sup> CUA v žiadosti v SR je ekvivalentná CEA v žiadosti v Anglicku.

<sup>†</sup> Zákon č. 363/2011 Z.z.

prinášať dostatočnú úsporu pri danom poklese QALY oproti prahovej hodnote. Pri dostatočnej zľave z ceny brigatinibu DR vyšla akceptovateľná úspora nákladov na stratu QALY a brigatinib bol v Anglicku odporúčaný [26].

Tieto aspekty vytvárajú pri predmetnej žiadosti na Slovensku špecifickú situáciu, keď sa nevyžaduje nákladová efektívnosť brigatinibu, ale k by sa vyžadovala, daná CUA by bola pravdepodobne zamietnutá na základe klinickej inferiority posudzovanej technológie v súlade s legislatívou.

Na druhej strane NICE hodnotil nákladovú-efektívnosť brigatinibu na základe nepriameho porovnania predloženého DR s predbežnými dátami z klinických štúdií (rovnako ako na Slovensku). Zverejnené finálne dáta z oboch štúdií naznačujú vyššiu mieru zlepšenia v ukazovateli OS pre brigatinib v porovnaní s alektinibom (časť 4.4.2). Okrem toho najnovšia MA v Cameron et al. (2022), v ktorej sú pre alektinib použité finálne dáta, nenašla rozdiel medzi porovnávanými inhibítormi ALK, vrátane brigatinibu a alektinibu (časť 4.4.3.). K dispozícii sú tiež údaje, ktoré naznačujú lepšiu účinnosť brigatinibu v u pacientov s mozgovými metastázami. Existuje teda možnosť, že by sa aj v prípade metódy anchored MAIC výsledky posunuli v prospech brigatinibu.

Za takýchto špecifických okolností NIHO odporúča, aby sa s DR vyjedнала zľava z požadovanej ceny liečiva, ak by sa brigatinib akceptoval na úhradu.

## 6.2. Hodnotenie dopadu na rozpočet [7]

### 6.2.1. Hodnotenie predloženej analýzy dopadu na rozpočet (G0007)

Táto časť sa zameriava na vplyv úhrady Alunbrigu na rozpočet pre pacientov v prvej línii liečby. Keďže neexistujú dôkazy potrebné na preukázanie komparatívnej účinnosti a bezpečnosti brigatinibu u pacientov, ktorí predtým užívali krizotinib, vplyv na rozpočet pre túto populáciu pacientov sa neberie do úvahy.

NIHO akceptuje dopad na rozpočet, ktorý v žiadosti predložil držiteľ registrácie.

#### Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR predpokladá výrazne sa nemeniaci počet nových pacientov v jednotlivých rokoch, so začiatkom od 09/2022. DR používa prepočet na 28-dňové cykly, pomery pacientov so znížením dávky podľa štúdie ALTA a jednotkové náklady podľa navrhovanej plnej úhrady brigatinibu a oficiálnej úhrady alektinibu v ZKL (brigatinib: 4 282 EUR za balenie 90 mg/180 mg a 180 mg, alektinib: 5 004 EUR).

Na základe výsledkov v predloženom ekonomickom modeli DR predpokladal, že pacienti budú liečení alektinibom 30 mesiacov a brigatinibom 31 mesiacov. Taktiež sa predpokladá, že pacienti budú nabiehať na liečbu postupne, každý mesiac pribudnú cca 1-2 noví pacienti.

Spoločnosť založila svoje odhady budúcej spotreby brigatinibu na predpokladanom počte pacientov, ktorí by prešli z liečby alektinibom. DR uviedol, že ich odhad počtu pacientov je odvodený z prevalencie populácie (viac v časti 3.1.1.) a interných výpočtov spoločnosti. DR tieto výpočty v žiadosti neuviedol. Odhadovaný počet pacientov, ktorí by každoročne prešli z alektinibu na brigatinib je uvedený v Tabuľka 18.

**Tabuľka 18: Odhadovaný počet pacientov užívajúcich brigatinib a dopad na rozpočet**

<b>Scenár bez liečiva brigatinib</b>	<b>2022*</b>	<b>2 023</b>	<b>2 024</b>	<b>2 025</b>	<b>2 026</b>	<b>2 027</b>
Pacienti začínajúci na alektinibe	9	18	18	20	18	21
Pacienti pokračujúci na alektinibe	0	9	27	45	48	48
Pacienti končiaci liečbu alektinibom	0	0	0	0	17	35
<b>Náklady spolu, v eur</b>	<b>124 802</b>	<b>1 123 219</b>	<b>2 267 267</b>	<b>3 000 450</b>	<b>3 052 450</b>	<b>3 109 651</b>
<b>Scenár s liečivom brigatinib</b>	<b>2022**</b>	<b>2 023</b>	<b>2 024</b>	<b>2 025</b>	<b>2 026</b>	<b>2 027</b>
Pacienti začínajúci na brigatinibe	10	18	18	20	18	21
Pacienti pokračujúci na brigatinibe	0	10	28	45	47	46
Pacienti končiaci liečbu brigatinibom	0	0	0	1	19	38

<b>Náklady spolu, v eur</b>	<b>115 081</b>	<b>897 722</b>	<b>1 728 292</b>	<b>2 187 693</b>	<b>2 221 200</b>	<b>2 262 148</b>
Rozdiel, v eur	-9 721	-225 497	-538 975	-812 757	-831 250	-847 503

Pozn.: \*od 1.9.2022 \*\*do výpočtu bol zahrnutý aj jeden pacient, u ktorého bola liečba iniciovaná v januári 2022 (v režime výnimiek)  
Zdroj: [7]

### Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti predloženého dopadu

Akceptujeme predpoklad držiteľa registrácie o počte pacientov, ktorí by prešli z alektinibu na brigatinib. Hoci DR neposkytol svoje výpočty, uviedol, že vychádza z poskytnutých epidemiologických údajov (časť 3.1.1.). Odhadovaná incidencia pacientov s ALK+ NSCLC v roku 2022 je 38. Zároveň v roku 2020 užíval podobný počet pacientov (40) alektinib ako jedinú hradenú liečbu tohto ochorenia. Podľa údajov DR by približne polovica pacientov (18 – 21) ročne užívala brigatinib. To je v súlade s predpokladom v žiadosti o kategorizáciu brigatinibu, ktorá bola prijatá v Českej republike [25]. Z tohto dôvodu, ako aj z dôvodu obmedzeného času považujeme odhadovaný počet pacientov za primeraný.

Zároveň predpoklad DR o určení podielu pacientov, ktorí budú vyžadovať zníženie dávky podľa štúdie ALTA-1L môže byť sporný. Podľa Camidge et al. (2020) [29] ide prevažne o asymptomatické zmeny, ktoré by nemuseli vyvolať zníženie dávky v klinickej praxi. Preto sa v klinickej praxi očakáva, že zníženie dávky bude prebiehať v menšej miere ako v klinickom skúšaní. Existuje preto riziko, že viac pacientov bude v klinickej praxi užívať vyššiu dávku než predkladal DR, čo by navýšilo dopad na rozpočet.

### Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Akceptujeme, že v rámci navrhovanej úhrady za brigatinib (4 282 EUR za balenie 90 mg/180 mg a 180 mg) je celková úhrada brigatinibu v treťom roku 2,1 mil. Eur (Tabuľka 19) a čistý vplyv na rozpočet je -0,5 mil. Eur (Tabuľka 18).

Odhad je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva z nejasného odhadu počtu pacientov, ktorí by užívali brigatinib a zároveň potenciálne nadhodnoteným počtom pacientov, ktorí budú užívať zníženú dávku liečiva. Z klinických dát nie je možné s istotou predpokladať, že by mal brigatinib klinickú účinnosť vyššiu oproti alektinibu. Odborníci A a B uviedli, že brigatinib môže byť v niektorých prípadoch uprednostňovaný pred alektinibom kvôli rozdielom v profiloch toxicity, ako je napríklad hepatotoxicita u alektinibu. Na základe prezentovaných výsledkov bezpečnosti však nebolo možné odhadnúť počet pacientov vhodnejších pre užívanie brigatinibu oproti alektinibu.

**Tabuľka 19: Suma úhrad za liek Alunbrig pre pacientov v 1. línii liečby, v eur**

Balenie	0 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
7 x 90 mg + 21 x 180 mg	81 365	85 648	81 365
28 x 180 mg	399 802	1 020 568	1 513 879
28 x 90 mg	56 935	119 810	177 722
28 x 30 mg	90 888	232 008	344 154
<b>Spolu</b>	<b>628 990</b>	<b>1 458 034</b>	<b>2 117 120</b>

Zdroj: [7]

### 6.2.2. Záver analýzy

Akceptujeme, že v rámci navrhovanej úhrady za brigatinib (4 282 EUR za balenie 90 mg/180 mg a 180 mg) a súčasnej úhrady za alektinib v ZKL (5 004 EUR) je celková úhrada v treťom roku 2,1 mil. Eur. Čistý vplyv na rozpočet je -0,5 mil. Eur. Odhad je spojený s miernou neistotou s ohľadom na predpokladanú budúcu spotrebu liečiva. Neistota vyplýva z nejasného odhadu počtu pacientov, ktorí by užívali brigatinib a zároveň potenciálne nadhodnoteného počtu pacientov, ktorí budú užívať zníženú dávku liečiva.

## 7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

<b>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</b>	
<b>Element ID</b>	<b>Výskumná otázka</b>
<b>Etická analýza</b>	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
<b>Právne aspekty</b>	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za nepľnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony/záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

## **7.1. Etická analýza**

### **7.1.1. Analýza prínosu a straty zdravia (F0011, F0104)**

Klinické dáta nepreukázali prínos brigatinibu v porovnaní s alektinibom v celkovom PFS ani OS pri liečbe v prvej línii ani po liečbe krizotinibom. Odborník A pomenoval potenciálne výhody brigatinibu z hľadiska aktivity v CNS, účinnosti voči mozgovým mutáciám, ako aj vhodnejšieho bezpečnostného profilu pre určitých pacientov.

Odborníci A a B vysvetlili, že brigatinib môže byť potenciálne vhodný pre pacientov s dysfunkciou orgánov (napr. pečeň, obličky, bradykardia, metabolizmus lipidov). Oproti brigatinibu sa pri alektinibe zvýšená hladina bilirubínu a akútne poranenie obličiek vyskytli často ako závažné nežiaduce reakcie na liečivo, kým u brigatinibu sa vyskytli len ako všetky nežiaduce reakcie, prípadne vôbec. Bradykardia sa pri alektinibe vyskytla veľmi často medzi všetkými nežiaducimi účinkami, kým pri brigatinibe menej často medzi závažnými nežiaducimi účinkami [19, 39]. Užívanie brigatinibu môže mať pozitívny vplyv na rodiny pacientov s týmto typom zdravotných problémov alebo rizikom ich rozvinutia. Odborník A uviedol, že podľa skúseností v ich klinickej praxi má brigatinib nižšiu celkovú toxicitu. Údaje z klinických štúdií a nepriamych porovnaní však toto pozorovanie nepotvrdzujú (viac v časti 4.3.).

Neboli identifikované žiadne významné potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie brigatinibu. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie.

### **7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)**

Odborníci A a B uviedli, že jediným oficiálne uhrádzaným liekom pre pacientov s ALK+ NSCLC je alektinib. Odborníci uviedli, že brigatinib a alektinib majú podobnú účinnosť, ale mierne odlišný bezpečnostný profil. Preto by uvítali viac terapeutických možností, ktoré by im umožnili prispôbiť liečbu pacientom podľa ich zdravotného stavu. Uvádzajú, že brigatinib má tiež vysoký prienik do mozgu a dokáže zabrániť vzniku mozgových metastáz a tiež mozgové metastázy liečiť. V súčasnosti sa brigatinib podáva len malému počtu pacientov a je uhrádzaný vo výnimkovom režime. Odborník A poznamenal, že u liekov hradených vo výnimkovom režime je lekár zaťažený opakovanými žiadosťami do zdravotných poisťovní, ako aj opakovaným CT vyšetrením pacienta na preukázanie účinnosti liečby.

### **7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)**

Hradenie brigatinibu ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.3.

## **7.2. Organizačné aspekty**

### **7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)**

Brigatinib a alektinib sa podávajú perorálne vo forme tabliet a pacient ich môže užívať doma. Podávanie má začať a sledovať lekár so skúsenosťami s podávaním protinádorových liekov. V tomto zmysle neexistuje žiadna dodatočná záťaž pre poskytovateľa.

Brigatinib aj alektinib vyžadujú pravidelné sledovanie markerov ako je srdcová frekvencia, krvný tlak, respiračné/plúcne symptómy, hladiny CPK, AST a ALT. Keďže brigatinib a alektinib sa môžu líšiť vo svojich profiloch toxicity, ako uviedli odborníci konzultovaní NIHO, môže existovať rozdiel v zaťažení liečby príslušnými nežiaducimi účinkami. Podľa odborníka B by pacienti liečení brigatinibom mali navštevovať svojho onkológa každé 4 týždne na pravidelnú kontrolu.

K zlepšeniu procesov poskytovania zdravotnej starostlivosti môže dôjsť u pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú brigatinib vo výnimkovom režime. Odborník A poznamenal, že u liekov hradených vo výnimkovom režime je lekár



zaťažený opakovanými žiadosťami do zdravotných poisťovní, ako aj opakovaným CT vyšetrením pacienta na preukázanie účinnosti liečby.

### **7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)**

Podľa navrhovaného indikačného obmedzenia môže liek predpísať onkológ a úhrada liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Odborníci A a B uviedli, že brigatinib by mal predpisovať klinický onkológ so skúsenosťami s liečbou pacientov s ALK+ NSCLC. Pacienti by mali mať potvrdenú prestavbu ALK.

## **7.3. Sociálno-pacientske aspekty**

### **7.3.1. Očakávania a úsudok pacienta o hodnote technológie (H0100)**

LPR uviedla, že opýtaný pacient nemal žiadne skúsenosti s brigatinibom, ani nebol oboznámený s touto možnosťou liečby. Pacient nekomentoval očakávania týkajúce sa potenciálnej liečby brigatinibom.

DR uviedol, že brigatinib môže mať prínos pre pacientov okrem účinnosti a znášateľnosti aj v tom, že znižuje „záťaž tabletkami (z angl. *pill burden*)“. Brigatinib sa užíva ako jedna tableta raz denne, zatiaľ čo alektinib sa podáva ako štyri tablety dvakrát denne.

### **7.3.2. Rovnosť prístupu (H0201)**

Odborníci A a B uviedli, že alektinib je jedinou v súčasnosti uhrádzanou liečbou u pacientov v prvej línii liečby s ALK+ NSCLC. Úhrada brigatinibu je dostupná len po posúdení a schválení zdravotnou poisťovňou vo výnimočnom režime. Odborníci poznamenali, že brigatinib je jednou z možností odporúčaných podľa najnovších medzinárodných štandardov. Vysvetľujú, že niektorí pacienti majú zdravotné ťažkosti, ktoré znižujú ich znášateľnosť alektinibu a že úhrada liečby brigatinibom by zjednodušila prístup pacientov k širšej škále cieľenej liečby.

V dotazníku LPR pacient uviedol, že nebol informovaný o žiadnych nových/inovatívnych možnostiach liečby.

### **7.3.3. Vplyv technológií na prácu a každodenný život (D0014, D0016)**

LPR uviedla, že opýtaný pacient nemal žiadne skúsenosti s užívaním brigatinibu. Na základe odpovedí odborníkov A a B možno u niektorých pacientov predpokladať pozitívny vplyv na prácu a každodenný život v zmysle lepšej znášateľnosti brigatinibu v porovnaní so štandardnou starostlivosťou z dôvodu odlišného profilu toxicity.

### **7.3.4. Komunikácia medzi lekárom a pacientom (H0203)**

V dotazníku LPR pacient uviedol, že nebol informovaný o žiadnych nových alebo inovatívnych možnostiach liečby. Ďalej pacient uviedol, že mu ochorenie nebolo lekárom dostatočne vysvetlené. Pacientova skúsenosť naznačuje potrebu preskúmať komunikačné postupy lekárov, ktorí liečia pacientov s ALK+ NSCLC. Je však potrebné poznamenať, že sa jedná o skúsenosť výlučne jedného pacienta, ktorý sa na vyplnení dotazníku zúčastnil.

### **7.3.5. Zraniteľné skupiny pacientov (C0005, F0005)**

Brigatinib sa podáva dospelým pacientom. K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti brigatinibu u pacientov vo veku 65 a viac rokov. Obmedzené údaje však naznačujú, že u starších pacientov nie je potrebná úprava dávky. Neexistujú žiadne údaje o účinnosti a bezpečnosti u pediatrickej populácie. Na základe štúdií na zvieratách môže brigatinib spôsobiť poškodenie plodu u tehotných žien. Neexistujú žiadne klinické údaje o použití brigatinibu u gravidných žien. Ženám v plodnom veku liečeným Alunbrigom sa má odporučiť, aby neotehotneli a mužom liečeným brigatinibom sa má odporučiť, aby počas liečby nespodili dieťa. Odporúča sa používať nehormonálnu antikoncepciu. Dostupné údaje nemôžu vylúčiť potenciálne vylučovanie liečiva do ľudského mlieka. Počas liečby Alunbrigom sa má dojčenie prerušiť. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Child-Pugh) alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min) sa odporúča znížená úvodná dávka spolu s dôkladným sledovaním [19].

## **7.4. Právne aspekty**

### **7.4.1. Informácie pacientom (I0002)**

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrovujúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť budovanie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

### **7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)**

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

### **Autori**

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

Autor: Lucia Grajcarová, M.Sc.

### **Podpora**

Interná kontrola: MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC.

Klinickí odborníci: Odborník A: [REDACTED], klinický onkológ

Odborník B: [REDACTED], klinický onkológ

Pacientske organizácie: Liga proti rakovine

### **Korešpondencia**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

### **Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Staňák M., Grajcarová, L.; Brigatinib (Alunbrig) pre liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc s pozitivitou ALK v prvej línii liečby a v druhej a vyšších líniiach liečby po predchádzajúcej liečbe krizotinibom, Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu č.3 , 2022, Bratislava: NIHO.

### **Konflikt záujmov**

Všetci autori a recenzenti, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedi vo formulári a sú pomenované v Apendixe .

### **Vyhlásenie**

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jej obsahom. NIHO je zodpovedné za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA ([www.eunetha.eu](http://www.eunetha.eu)). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

**Zadanie** hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z.z.

## 8. Zdroje

---

- [1] American Cancer Society; Lung cancer; 2022; <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html>.
- [2] Shaw, A. T., & Engelman, J. A.; ALK in lung cancer: past, present, and future. *Journal of clinical oncology*, 31(8), 1105; 2013; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4209068/>.
- [3] Choi YL, Takeuchi K, Soda M, et al. Identification of novel isoforms of the EML4-ALK transforming gene in non-small cell lung cancer. *Cancer Res.*; 68:4971; 2008; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18593892/>.
- [4] NCCN; Non-small cell lung cancer – metastatic; NCCN guidelines for patients; 2021; <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/lung-metastatic-patient.pdf>.
- [5] Blandin Knight, S., Crosbie, P. A., Balata, H., Chudziak, J., Hussell, T., & Dive, C.; Progress and prospects of early detection in lung cancer. *Open biology*, 7(9), 170070.; 2017; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5627048/#RSOB170070C6>.
- [6] NICE; Brigatinib for ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer that has not been previously treated with an ALK inhibitor; 2021; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta670>.
- [7] DR (Takeda); Farmako-ekonomický rozbor lieku Alunbrig a jeho prílohy; ID konania 23794; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/23794>.
- [8] NCZI; Národný onkologický register Slovenskej republiky; Odhad incidencie zhubných nádorov (podľa NCZI); použité v 05/2022; <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad>.
- [9] Ondrušová, M., Suchanský, M.: Kvantifikácia počtu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým ALK pozitívnym karcinómom pľúc v SR. Bratislava, Pharm-In; 2022; <https://www.pharmin.sk/sk/publikacie/kvantifikacia-poctu-dospelych-pacientov-s-pokrocilym-nemalobunkovymalk-pozitivnym-karcinomom-pluc-v-sr>.
- [10] ESMO. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Updated 15 September 2020; 2020; <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>.
- [11] IQWiG; Brigatinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – 2. Addendum zum Auftrag A20-42; IQWiG-Berichte – Nr. 969; 2020; [https://www.iqwig.de/download/g20-21\\_brigatinib\\_addendum-zum-auftrag-a20-42\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g20-21_brigatinib_addendum-zum-auftrag-a20-42_v1-0.pdf).
- [12] Christopoulos, P., Budczies, J., Kirchner, M., Dietz, S., Sültmann, H., Thomas, M., & Stenzinger, A.; Defining molecular risk in ALK+ NSCLC. *Oncotarget*, 10(33), 3093.; 2019; <https://pdfs.semanticscholar.org/43b6/017d82dce63662ebf1be671b668b638c360a.pdf>.
- [13] Wao, H., Mhaskar, R., Kumar, A., Miladinovic, B., & Djulbegovic, B.; Survival of patients with non-small cell lung cancer without treatment: a systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews*, 2, 10.; 2013; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3579762/>.
- [14] NCCN; Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Non-Small Cell Lung Cancer; V3. 2022; <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>.
- [15] NICE; Lung cancer: diagnosis and management; 2019; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>.
- [16] ČOS; Modrá knížka 8. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BRONCHU A PLÍCE (C34); 2021; <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/>.
- [17] Pfizer; Žiadosť o kategorizáciu lieku Xalkori; 2022; ID konania 23447; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/23447>.

- [18] NCZI; Štatistické výstupy; Humánne lieky; 2020; [https://www.nczisk.sk/Statisticke\\_vystupy/Tematicke\\_statisticke\\_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx](https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx).
- [19] EMA; Alunbrig; Summary of Product Information; 2022; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_sk.pdf).
- [20] ČOS; Brigatinib (účinná látka); 2022; <https://www.linkos.cz/slovnicek/brigatinib-ucinna-latka/>.
- [21] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alecensa-h-c-4164-ii-0001-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alecensa-h-c-4164-ii-0001-epar-assessment-report_en.pdf) EMA; Alecensa; Assessment report, 2017; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alecensa-h-c-4164-ii-0001-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alecensa-h-c-4164-ii-0001-epar-assessment-report_en.pdf).
- [22] EMA; Pemetrexed Hospira; 2015; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pemetrexed-hospira-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pemetrexed-hospira-epar-public-assessment-report_en.pdf).
- [23] Zafar, S. Y., Currow, D., & Abernethy, A. P. Defining best supportive care. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(31), 5139-5140.; 2008; <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.19.7491>.
- [24] EMA; Alunbrig; 2022; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alunbrig>.
- [25] SÚKL; Rozhodnutie o žiadosti o stanovenie maximálnej ceny a výšky a podmienok úhrady LP Alunbrig; 2021; <https://www.sukl.cz/modules/procedures/doc.php?id=516270689>.
- [26] NICE; Brigatinib for ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer that has not been previously treated with an ALK inhibitor; 2021; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta670/>.
- [27] ClinicalTrials.gov; ALTA-1L Study: A Study of Brigatinib Versus Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase Positive (ALK+) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (ALTA-1L); 2021; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02737501>.
- [28] ClinicalTrials.gov; A Study Comparing Alectinib With Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Participants (ALEX); <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02075840>.
- [29] Camidge, D. R., Kim, H. R., Ahn, M. J., Yang, J. C., Han, J. Y., Hochmair, M. J., ... & Popat, S.; Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naïve ALK-positive non-small cell lung cancer: Second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial. *Journal of Clinical Oncology*, 38(31), 3592.; 2020; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32780660/>.
- [30] Mok, T. S. K., Shaw, A. T., Camidge, R. D., Gadgeel, S. M., Rosell, R., Dziadziuszko, R., ... & Peters, S. (2019). Final PFS, updated OS and safety data from the randomised, phase III ALEX study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *Annals of Oncology*, 30, v607. ; 2019; [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)59692-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)59692-2/fulltext).
- [31] Camidge, D. R., Kim, H. R., Ahn, M. J., Yang, J. C., Han, J. Y., Hochmair, M. J., ... & Popat, S.; Brigatinib versus crizotinib in ALK inhibitor-naïve advanced ALK-positive NSCLC: final results of phase 3 ALTA-1L trial. *Journal of Thoracic Oncology*, 16(12), 2091-2108.; 2021; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34537440/>.
- [32] Mok, T., Camidge, D. R., Gadgeel, S. M., Rosell, R., Dziadziuszko, R., Kim, D. W., ... & Peters, S.; Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Annals of oncology*, 31(8), 1056-1064.; 2020; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420397969>.
- [33] DR (Takeda); Systematický prehľad literatúry a analýza nepriameho porovnania ALK TKI v prvej línii liečby ALK+ NSCLC; Žiadosť o kategorizáciu Alunbrig; Iné prílohy; 2022; ID konania 23794; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/23794>.
- [34] Ando, K., Akimoto, K., Sato, H., Manabe, R., Kishino, Y., Homma, T., ... & Sagara, H.; Brigatinib and alectinib for ALK rearrangement-positive advanced non-small cell lung cancer with or without central nervous system metastasis: A systematic review and network meta-analysis. *Cancers*, 12(4), 942.; 2020; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32290309/>.
- [35] Ma, H. C., Liu, Y. H., Ding, K. L., Liu, Y. F., Zhao, W. J., Zhu, Y. J., ... & Zhang, H. B.; Comparative efficacy and safety of first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with ALK-rearranged: a meta-analysis of clinical trials. *BMC cancer*, 21(1), 2021; 1-11; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34836510/>.
- [36] Zhao, B., Han, Y., Wang, Y., Wang, Y., Wang, Y., Xing, H., ... & Ma, W.; A Bayesian network meta-analysis regarding the comparative efficacy of therapeutics for ALK-positive, brain metastatic non-small cell lung cancer. *Pharmacological research*, 174, 105931; 2021; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34626769/>.

- [37] NICE; Brigatinib for ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer that has not been previously treated with an ALK inhibitor; Committee Papers; 2021; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta670/documents/committee-papers>.
- [38] Camidge, D. R., Kim, H. R., Ahn, M. J., Yang, J. C. H., Han, J. Y., Lee, J. S., ... & Popat, S. (2018). Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(21), 2027-2039.; 2018; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1810171>.
- [39] EMA; Alecensa; Summary of Product Characteristics; 2022; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_sk.pdf).
- [40] Cameron, L. B., Hitchen, N., Chandran, E., Morris, T., Manser, R., Solomon, B. J., & Jordan, V.; Targeted therapy for advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).; 2022; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34994987/>.
- [41] Higgins, J. P., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., ... & Sterne, J. A. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*, 343.; 2011; <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>.
- [42] ClinicalTrials.gov; A Study of Brigatinib Compared to Alectinib in Adults With Non-Small-Cell Lung Cancer (ALTA-3); 2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03596866>.
- [43] ClinicalTrials.gov; A Study to Evaluate the Efficacy of Brigatinib (AP26113) in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib; 2021; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02094573>.
- [44] ClinicalTrials.gov; A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of the Oral Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)/Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor Brigatinib (AP26113); 2021; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01449461>.
- [45] ClinicalTrials.gov; LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib; 2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828112>.
- [46] ClinicalTrials.gov; Alectinib Versus Pemetrexed or Docetaxel in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy and Crizotinib; 2019; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604342>.
- [47] DR (Takeda); Systematický prehľad literatúry a analýza nepriameho porovnania brigatinibu s komparátormi u pacientov predliečených krizotinibom; Poskytnuté DR ako odpoveď na výzvu NIHO č.2 6.6.2022; Žiadosť o kategorizáciu Alunbrig ID konania 23794; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/23794>.
- [48] Camidge, D. R., Kim, D. W., Tiseo, M., Langer, C. J., Ahn, M. J., Shaw, A. T., ... & Gettinger, S. N.; Exploratory analysis of brigatinib activity in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer and brain metastases in two clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*, 36(26), 2693-2701.; 2018; <https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2017.77.5841>.
- [49] CADTH; Brigatinib (Alunbrig) for Non-Small Cell Lung Cancer; Final Clinical Guidance Report; 2019; [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10167BrigatinibNSCLC\\_fnCGR\\_NOREDACT\\_POST01AUG2019\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10167BrigatinibNSCLC_fnCGR_NOREDACT_POST01AUG2019_final.pdf).
- [50] NICE; Brigatinib for treating ALK-positive nonsmall-cell lung cancer after crizotinib; Committee Papers; 2019; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta571/documents/committee-papers>.

## 9. Prílohy

### 8.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od odborníka, ktorý by podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

### 8.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

#### Vstup odborníka A

Liečivo brigatinib (Alunbrig) na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc s pozitívou ALK:

**Indikácia A:** v monoterapii u dospelých pacientov v prvej línii liečby.

**Indikácia B:** v monoterapii u dospelých pacientov v druhej a vyšších líniiach liečby po predchádzajúcej liečbe krizotinobom.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu.</li> <li>• Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu.</li> <li>• Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.</li> <li>• Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.</li> </ul>	
<b>O vás</b>	
Vaše meno	████████████████████
Názov organizácie	████████████████████
Pracovná pozícia	Zástupca prednostu
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uved'te):

<p>Konflikt záujmov (spracované NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)</p>	<p>Odborník za zúčastnil na seminári na tému liečby hodnotenou technológiou a poskytol prednášku na tému liečby pacientov s predmetnou diagnózou v praxi finančne podporenú držiteľom registrácie hodnotenej technológie.</p>
<p><b>Zdravotný problém a opis liečiva</b></p>	
<p><b>B0002</b> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Klinické ukazovatele efektu lieku sú Odpoveď podľa RECIST kritérií a kvalita života pacienta, keďže ide o pokročilé a metastatické ochorenie. Liek Brigatinib spĺňa kritériá a nezhoršuje kvalitu života pacientov.</li> <li>2. Klinicky významná odpoveď na liečbu u pokročilého a metastatického ALK+ NSCLC je parciálna remisia ochorenia a dlhodobá stabilizácia na liečbe aj v prípade pomalej progresie.</li> <li>3. Brigatinib je klinicky otestovaný na našom pracovisku ako vysoko efektívny liek a hodnotený klinickými onkológmi ako málo toxický, dobre tolerovaný pacientmi a vysoko účinný liek.</li> </ol>
<p><b>A0023</b> 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nemám presné dáta zo SR, neviem sa vyjadriť. Naše pracovisko zamerané na pľúcnu onkológiu UN BA Ružinov mesačne lieči cca 5 pacientov s ALK+ NSCLC v prvej línii ALK TKI.</li> <li>2. Liek brigatinib je vhodný pre všetkých ALK+ NSCLC pacientov do prvej línie, veľmi profitujú tí, ktorí majú iniciálne prítomné mozgové metastázy. Taktiež profitujú tí pacienti, ktorí sú rizikovní na alektinib (bradykardia, pečenejové poškodenie).</li> </ol>
<p><b>A0001</b> Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Liek brigatinib je používaný iba podľa SPC ako 1 lúnia ALK+ NSCLC alebo 2 lúnia po krizotinibe (hoci krizotinib sa už v súčasnosti ako prvá lúnia nepoužíva).</p>
<p><b>A0025, A0024, B0001</b> Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?  1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacient je diagnostikovaný pneumológom. Patológ stanoví diagnózu a molekulárno - genetické vyšetrenie. Následne prebieha liečba na onkologickom oddelení.</li> <li>2. Liečba ALK+ NSCLC v súčasnosti prebieha takmer výlučne kategorizovaným liekom alektinib, ošetrujúci lekár nemá možnosť výberu, iba v špecifických prípadoch toxicity ( musí písať zdôvodnenia zdravotnej poisťovni).</li> <li>3. Onkológ sa riadi odporučeniami ESMO, platia v celej Európe a sú prehľadné a dostačujúce.</li> <li>4. Následná ,teda 2 lúnia liečby ALK+ NSCL je lorlatinib.</li> </ol>
<p><b>B0004</b> Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Liečbu ALK+ NSCLC má v plnej zodpovednosti predpisujúci ambulatný klinický onkológ.</p>
<p><b>Etické a organizačné aspekty</b></p>	
<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>ALK+ NSCLC pacienti môžu všetci dostať alektinib ako kategorizovaný liek, ale pre niektoré špecifické odchýlky hlavne v toxicite by klinický onkológ uprednostnil možnosť výberu ALK TKI liečby.</p>



<b>F0007</b> Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	Implementácia brigatinibu predstavuje veľký prínos pre klinickú prax. Účinnosť brigatinibu je porovnateľná s alektinibom, ale dokáže pokryť aj viaceré rezistentné mutácie ALK, má vysoký prienik do mozgu a dokáže zabrániť vzniku a taktiež liečiť mozgové metastázy. V prípade toxicity je možnosť použitia lieku podľa SPC aj v prípade poškodenia pečene, čo potvrdzuje aj klinická prax. Naopak alektinib má častú hepatotoxicitu a je veľmi častá redukcia dávky.
<b>G0009</b> Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Brigatinib by mal predpisovať klinický onkológ pre splnení kritérií diagnostiky ALK+ NSCLC v prvej línii liečby.
<b>Ďalšie problémy</b>	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	Zdravotné poisťovne schvaľujú liečbu ALK TKI často na obdobie 2-3 mesiacov, čo znamená, že pacientov (väčšinou sú mladí) musíme veľmi často cca každé 2 mesiace posielat na CT vyšetrenie (radiačná a finančná záťaž), pretože musíme predložiť zdravotnej poisťovni dôkaz efektu liečby. Liečba ALK TKI je dlhodobá, mesiace až roky a uvítala by som, keby sa CT kontroly realizovali podľa rozhodnutia lekára a nie zdravotnej poisťovne.
<b>Hlavná správa</b>	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brigatinib patrí do prvej línii liečby ALK+NSCLC – používaný v EU štandardne v tejto indikácii, iba v SR máme obmedzenia výberu lieku určované zdravotnými poisťovňami.</li> <li>• Brigatinib má nižšiu toxicitu v porovnaní s alektinibom, podľa pozorovaní na našom pracovisku.</li> <li>• Porovnanie toxicity liekov druhej generácie ALK TKI je z pohľadu klinického onkológa veľmi rôznorodé a rozhodne by bolo prínosom, keby mal na výber. Jednotlivé liečivá veľmi dobre poznáme na pracoviskách špecializujúcich sa na liečbu pľúcneho karcinómu.</li> </ul>	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

### Vstup odborníka B

Liečivo brigatinib (Alunbrig) na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc s pozitivitou ALK:

**Indikácia A:** v monoterapii u dospelých pacientov v prvej línii liečby.

**Indikácia B:** v monoterapii u dospelých pacientov v druhej a vyšších líniiach liečby po predchádzajúcej liečbe krizotinobom.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*.

Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:

- Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu.
- Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

### O vás

Vaše meno	[REDACTED]
Názov organizácie	[REDACTED]
Pracovná pozícia	Primár oddelenia pneumológie a ftizeológie
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (spracované NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	<p>Odborník poskytoval platené alebo neplatené alebo konzultačné služby v roku 2021 ako člen poradného výboru sponzorovaného priemyslom súvisiace s hodnotenou technológiou.</p> <p>Odborník dostal dotáciu na pokrytie nákladov na účastnícky poplatok za online účasť na kongrese European Lung Cancer Congress 2022 a webinár v roku 2021 na tému relevantnú pre hodnotenú technológiu, komparátor, inú relevantnú technológiu vo vývoji (napr. technológiu zameranú na rovnakú indikáciu).</p>

### Zdravotný problém a opis liečiva

<b>B0002</b> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so	1. Prežívanie bez progresie (PFS), efektivitu v CNS (intracranial DCR) 2. Vzhľadom k častému mts. postihnutiu CNS za elementárnu považujem efektivitu v CNS 3. Áno - očakávam výrazne lepšiu efektivitu (najmä v CNS) v komparácii s krizotinibom a porovnateľnú s alektinibom. Víťaná je možnosť voľby ALK-TKI v prvej línii liečby aj s prihliadnutím k možným nežiaducim účinkom každého s preparátov
---	--

<p>štandardom zdravotnej starostlivosti?</p>	
<p><b>A0023</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</li> <li>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cca 50 ročne</li> <li>2. Pacienti s ALK+ NSCLC (najmä s mts. postihnutím CNS)</li> </ol>
<p><b>A0001</b> Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Potenciálne off-label vo vyššej línii liečby ALK+ NSCLC.</p>
<p><b>A0025, A0024, B0001</b> Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</li> <li>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</li> <li>3. Existujú národné ŠDTP?</li> <li>4. Čo je zaužívaná následná liečba?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Majoritne z bioptickej vzorky získanej bronchoskopicky, punkčnou biopsiou pod USG/CT kontrolou alebo chirurgicky - ALK prestavba sa potvrdzuje "genetickými metódami" IHC, FISH, prípadne metódou Gene-fusion (alternatívne Next generation sequencing - aktuálne žiaľ bez úhrady ZP)</li> <li>2. Alektinib</li> <li>3. Vzhľadom k tomu, že SVK je súčasťou EÚ, za "národný štandard" by bolo vhodné považovať ESMO guidelines</li> <li>4. Druhú líniiu po zlyhaní alektinibu predstavuje najmä lorlatinib</li> </ol>
<p><b>B0004</b> Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Klinický onkológ, liečivo je podávané perorálne, kontroly sú v 1-mesačných (4-týždňových) intervaloch</p>
<p><b>Etické a organizačné aspekty</b></p>	
<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Potenciálne pacienti s ALK+ NSCLC s orgánovou dysfunkciou (pečeň/obličky/metabolizmus lipidov). Každý z ALK-TKI má špecifické nežiaduce účinky, širšia paleta prvo-líniových možností ALK-TKI prináša možnosť voľby lieku s prihliadnutím na špecifiká konkrétneho pacienta</p>
<p><b>F0007</b> Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?</p>	<p>Myslím, že nie</p>

<b>G0009</b> Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Klinický onkológ so skúsenosťami s liečbou ALK+ NSCLC. Indikácia - NSCLC s potvrdenou ALK prestavbou v lokálne pokročilom alebo metastatickom štádiu v prvej línii liečby. Alternatívne 2-líniová liečba po zlyhaní krizotinibu.
<b>Ďalšie problémy</b>	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacienti s ALK+ NSCLC sa svojim fenotypom veľmi často výrazne líšia od "konvenčných" pacientov s rakovinou pľúc. Bežne sa jedná o mladých pacientov, nefajčiarov, u ktorých sa ochorenie prvýkrát prezentuje neurologickými symptómami pri metastatickom postihnutí mozgu (minimálne 2 pacientky na SVK mali ochorenie zachytené počas gravidity).</li> </ul>
<b>Hlavná správa</b>	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: <ul style="list-style-type: none"> <li>Brigatinib je efektívny 2-ho generačný ALK-TKI s veľmi dobrou CNS efektivitou</li> <li>ALK+ NSCLC sú typické veľmi častým mts. postihnutím mozgu, preto je mozog z hľadiska prežívania tejto skupiny pacientov kritickým orgánom</li> <li>Pacienti s ALK+ NSCLC - Bežne sa jedná o mladých pacientov, nefajčiarov, u ktorých sa ochorenie prvýkrát prezentuje neurologickými symptómami pri metastatickom postihnutí mozgu</li> <li>Širšia paleta možných prvolíniových liekov je z klinického hľadiska vždy vítaná, prináša možnosť voľby lieku s prihliadnutím na špecifiká konkrétneho pacienta</li> </ul>	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

### 8.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

#### Vstup patientskej organizácie

Liečivo brigatinib (Alunbrig) na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc s pozitivitou ALK:

**Indikácia A:** v monoterapii u dospelých pacientov v prvej línii liečby.

**Indikácia B:** v monoterapii u dospelých pacientov v druhej a vyšších líniiach liečby po predchádzajúcej liečbe krizotinobom.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.

Aby sme vám pomohli vyjadriť váš názor, použite tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument Vyhlásenie o konflikte záujmov.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníku:

- Do tohto dokumentu prosím nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.

O vás	
Vaše meno	██████████
Názov organizácie	Liga proti rakovine SR
Pracovná pozícia	██████████
Krátky opis organizácie	Liga proti rakovine je občianske združenie, ktorého primárnym cieľom je <b>POMÁHAŤ ONKOLOGICKÝM PACIENTOM, ICH RODINÁM I BLÍZKYM</b> ale i <b>informovať</b> širokú skupinu obyvateľov, aby sme rakovine úplne predchádzali alebo ju zachytili v počiatočnom štádiu.
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahnuté v tomto vstupe?	Telefonický rozhovor s pacientom a príbuznou
Život s ochorením	
<p><b>A0005, A0004, H0002</b> Ak porovnáte život bez choroby s terajším životom, zmenil sa váš život? Bola tato zmena tak výrazná, že ste potrebovali vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?</p>	Postupom času sa kvalitatívne bežný život pocitovo zhoršoval ako po fyzickej stránke, tak aj na psychickej úrovni. Zo začiatku to síce boli nepatrné zmeny, ktoré však neskôr naberali na obrátkach a mimo fyzickej nedostatočnosti, dýchavičnosti a podobne, čo v konečnom dôsledku znervózňovalo nielen pacienta ale aj jeho blízkych preto bola potrebná aj pomoc klinického psychológa, fyzioterapeuta, popri bežných návštevách na onkológii.
<p><b>H0002</b> Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní, alebo profesionálni opatrovatelia?</p> <p>Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? A ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa u neho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko čo príbuzní opatrovatelia popisujú resp. uvádzajú.</p>	Osobná zaangažovanosť rodiny musela byť dosť fyzicky vyčerpávajúca nakoľko rodinní príslušníci museli zastávať celú radu úkonov spojených s každodennými bežnými aktivitami ktoré už žiaľ pacient nebol schopný vykonávať v takom rozsahu ako kedysi vďaka zníženej kvalite života. Týkalo sa najmä obmedzených pohybových aktivít ale aj bežných nákupov, či pomoci pri príprave jedál prípadne väčších hygienických úkonoch. Po relatívne krátkom časovom období sa v rodine pacienta začala prejavovať aj miera psychickej únavy, ktorá nebola zanedbateľná. Príbuzní požiadali o opatrovateľský príspevok, ktorý však nedokázal pokryť celkové náklady rodiny a zvýšené výdavky o zdravotnú starostlivosť. Starostlivosť prebrala dcéra, ktorá sa časom musela vzdať zamestnania aj za cenu zníženého finančného diskomfortu v rodine. Podľa môjho odhadu sa vzájomný vzťah pacient vers. rodina nezmenil avšak zasiahol dcéru po psychickej stránke.

<b>Diagnostika a cesta pacienta</b>	
<p><b>A0024</b> Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavenia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Príznaky boli viditeľné relatívne skoro odhadujem asi v časovom horizonte do pol roka.</p>
<p><b>A0025</b> Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často?</li> <li>2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú?</li> <li>3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chodia s pacientom na kontroly ku klinickému onkológovi a neurológovi</li> <li>2. -</li> <li>3. Žalúdočná nevoľnosť, nauzea, sťažené trávenie, častý pocit závrate</li> </ol>
<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Bez odpovede.</p>
<b>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</b>	
<p><b>H0100</b> Ak ste o hodnotenom liečive už počuli, aké mate od neho očakávania? Čo si myslíte, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladáte výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>Bez odpovede.</p>
<p><b>D0017</b> Ak máte skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie, alebo na výnimku, aké sú vaše skúsenosti?</p> <p><i>*Ak skúsenosti s liečivom nemáte, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>Bez odpovede.</p>

<p><b>C0005 , F0005</b> Existuje, podľa informácií, ktoré máte, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými prídruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vnímate ako riziko?</p>	Bez odpovede.
<p><b>H0203</b> Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je podľa vás potrebné komunikovať pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak ako je to potrebné?</p>	Bez odpovede.
<p><b>H0012</b> Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu?</p>	Bez odpovede.
<b>Spoločenské aspekty liečiva</b>	
<p><b>D0014</b> Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	Bez odpovede.
<p><b>D0016</b> Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	Bez odpovede.
<p><b>F0011</b> Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, alebo spoločnosť atď.?</p>	Bez odpovede.
<b>Ďalšie problémy</b>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p> <p>Ak je čokoľvek, čo vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka, prosím napíšte to.</p>	Bez odpovede.
<b>Hlavná správa</b>	

Prosím prečítajte si všetky vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z vašich odpovedí. Ak je to pre vás ťažké, požiadajte niekoho z vášho blízkeho okolia, aby si prečítal vaše odpovede a pomohol vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.

- môj lekár mi vôbec podrobne nevysvetlil moje ochorenie a už vôbec nenavrhol nejakú možnosť novej liečby

Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

#### 8.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od pacientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

#### 8.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva brigatinib v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 2 žiadostí o súčinnosť. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty žiadostí a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie. Informácie meniace žiadosť samotnú NIHO žiada DR, aby do konania na portály kategorizácie doplnil.

Výzva na súčinnosť číslo 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 18.05.2022	Dátum odpovede: 24.05.2022	
<p>Predložiť štúdiu Ondrušová, M., Pšenková, M., Suchanský, M. (eds) et al.: Vybrané deskriptívne charakteristiky epidemiologických indikátorov, morfológických, imunohistochemických a genetických vyšetrení pri primárnych zhubných nádoroch pľúc v SR. Retrospektívna deskriptívna štúdia. [online]. Bratislava: Pharm-In, spol. s r. o., 2021, 1 ed.,</p> <p>Predložiť, resp. jasne popísať dáta a zdroje dát, ktoré boli použité v štúdiu uvedenej v bode 1. a následne pri odhade cieľovej populácie v štúdiu Ondrušová, M., Suchanský (2022)1 a v predloženej farmakoekonomickom rozbere lieku Alunbrig.</p> <p>Uviesť všetky pracoviská patologickej anatómie, ktorých výsledky vyšetrení boli použité v štúdiu uvedenej v bode 1. a zároveň metódu zberu a analýzy týchto dát.</p>	<p>DR poskytol report „Ondrušová, M., Bucek Pšenková, M., Suchanský, M. (eds) et al.: Vybrané deskriptívne charakteristiky epidemiologických indikátorov, morfológických, imunohistochemických a genetických vyšetrení pri primárnych zhubných nádoroch pľúc v SR. Retrospektívna deskriptívna štúdia. [online]. Bratislava: Pharm-In, spol. s r. o., 2022, 1 ed..“</p>	<p>Odpoveď akceptujeme. Použitú metodológiu považujeme za vhodnú a kvôli krátkosti času sme nevyžiadali prístup k použitým dátam, resp. nahliadnutie do týchto dát. Výpočet cieľovej populácie podľa DR bol porovnaný s prepočtom NIHO podľa kalkulácií nemeckej HTA inštitúcie IQWIG a bol zhodnotený ako primeraný.</p>



<b>Požadované doplnenia</b> Dátum poslania výzvy: 12.05.2022	<b>Odpoveď DR</b> Dátum odpovede: 19.05.2022	<b>Vyhodnotenie odpovede DR</b>
<b>1. Pre liečbu brigatinibom v prvej línii</b>		
<p>Predložiť nepriame porovnanie prínosu brigatinibu voči alektinibu na základe finálnych dát zo štúdií:</p> <p>1.1.1. Camidge DR, Kim HR, Ahn MI, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor–Naive Advanced ALKPositive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. Journal of Thoracic Oncology Vol. 16 No. 12: 2091–2108, 2021. Dec: doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.035</p> <p>1.1.2. Mok T. et al.: Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study, Annals of Oncology, Volume 31, Issue 8, 2020</p>	<p>DR predložil štúdie s finálnymi dátami, ale nepredložil nepriame porovnanie, ktoré by zahrnulo výsledky z finálnych štúdií. DR uviedol, že predmetné nepriame porovnania nemá k dispozícii, ani sa jeho realizácia nepredpokladá v blízkom časovom horizonte z dôvodu vysokej časovej náročnosti.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme. Nezahrnutie finálnych dát považujeme za limitáciu v internej validite predložených klinických dát v časti 4.4.</p>
<p>Vysvetliť použitie výsledkov pre subpopuláciu pacientov, ktorí sú „treatment naive“ v MAIC namiesto ITT. V Českej republike SÚKL posudzoval prínos na základe výsledkov pre ITT pre rovnakú indikáciu ako je uvedená v žiadosti o kategorizáciu lieku v SR.</p>	<p>DR vysvetlil, že syntéza údajov nadväzujúca na systematický prehľad literatúry bola vykonaná v rámci dvoch populácií. Prvú populáciu predstavovali pacienti, ktorí neboli liečení predchádzajúcou liečbou ALKi (ALKi naivní pacienti). Ide o ITT (intention to treat) populáciu zo štúdií identifikovaných v rámci systematického prehľadu literatúry, nakoľko jedným z kritérií tohto prehľadu bolo vylúčenie štúdií, v rámci ktorých boli randomizovaní ALKi predliečení pacienti. Druhú populáciu predstavovali pacienti bez predchádzajúcej liečby ALKi a chemoterapie („treatment naive“). Definícia „treatment naive“ subpopulácie bola nevyhnutná v kontexte inklúzných a exklúzných kritérií štúdie „ALEX“ (relevantná štúdia hlavného komparátora alektinibu), ktoré neumožňovali randomizovanie pacientov predliečených chemoterapiou. Liek Alecensa (alektinib) bol zvolený za</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>

	komparátora aj v rámci predloženého FER lieku Alunbrig. V kontexte vyššie uvedeného sa Držiteľ registrácie vo FER lieku Alunbrig rozhodol aplikovať výsledky pre subpopuláciu „treatment naive“.	
<p>Predložiť štúdie</p> <p>1.3.1. [REDACTED]</p> <p>1.3.2. [REDACTED]</p> <p>1.3.3. Predložiť štúdie v bode 1.3.1. a 1.3.2 vo forme, v ktorej budú viditeľné výsledky pre celkové prežívanie uvedené v dodanom podklade: [REDACTED]</p>	<p>DR predložil požadované dokumenty.</p> <p>Ďalej v súvislosti s bodom 1.3.3. výzvy predkladá držiteľ registrácie publikáciu</p> <p>[REDACTED]</p> <p>DR predložil</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>1.3.3.2. <i>Li Wang_Safety and efficacy of anaplastic lymphoma kinase tyrosine</i></p> <p>- 1.3.3.3. <i>Hao-chuan Ma_Comparative efficacy and safety of first line treatment NSCLC</i></p> <p>- 1.3.3.4. Statistical Analysis Report of the comparative clinical effectiveness of brigatinib</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>
<b>2.Pre liečbu brigatinibom po krizotinibe</b>		
<p>2.1. Predložiť štúdie použité ako zdroje v nepriamom porovnaní.</p>	<p>DR predložil reporty s so systematickým prehľadom</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>

<p>2.2. Predložiť meta-analýzy – naivnú NMA a MAIC vrátane popisu metódy a výsledkov, ktoré sú prezentované vo farmakoeconomickom rozbere.</p> <p>2.3. Uviesť, ktoré štúdie v MAIC pre brigatinib boli použité v „pooled“ verzii. Uviesť vysvetlenie použitia pooled verzie a jej prípadných limitácií.</p> <p>2.4. Uviesť, ktoré štúdie boli použité pre liečbu chemoterapiou a BSC pre OS aj PFS a akým spôsobom bolo určené výsledné HR.</p>	<p>použitých štúdií, ako aj analýzou nepriamych porovnaní.</p>	
<p>2.5. Predložiť najnovšie publikované výsledky štúdií použitých v nepriamych porovnaníach, vrátane:</p> <p>2.5.1. <i>Huber et al. Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial. J Thorac Oncol. 2020</i></p> <p>2.5.2. <i>Gettinger et al. Brigatinib (BRG) in ALK+ crizotinib (CRZ)-refractory non-small cell lung cancer (NSCLC): Final results of the phase 1/2 and phase 2 (ALTA) trials. J Clin Oncol 2021 39:15_suppl, 9071-9071. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9071.</i></p> <p>2.5.3. Wolf, J., Helland, Å., Oh, I. J., Migliorino, M. R., Dziadziuszko, R., Wrona, A., ... &amp; Novello, S. (2022). Final efficacy and safety data, and exploratory molecular profiling from the phase III ALUR study of alektinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. <i>ESMO open</i>, 7(1), 100333.</p>	<p>DR predložil požadované štúdie.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>
<p>V prípade, že najnovšie výsledky zo štúdií v bode 2.5., resp. ďalších štúdií prezentujúcich najnovšie výsledky, neboli</p>	<p>DR uviedol, že v súčasnosti nedisponuje nepriamym porovnaním, ktoré by zahŕňalo</p>	<p>Odpoveď akceptujeme. Nezahrnutie finálnych dát v hodnotení nekomentujeme, keďže sme zhodnotili, že</p>

<p>použité v nepriamych porovnaniach uvedených vo farmakoekonomickom rozbere (bod 2.2), predložiť nepriame porovnania aktualizované o najnovšie výsledky</p>	<p>údaje uvedené v publikáciách vymenovaných v bode 2.5. výzvy.</p>	<p>predložené nepriame analýzy neboli dostatočné na preukázanie klinickej účinnosti a tiež z dôvodu krátkosti času.</p>
--	---	---