

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 krizotinomom

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

23794, 23795, 23796, 23797

ATC skupina:

L01XE43

ŠÚKL kód:

0642D, 0644D, 9788C, 9790C

Publikované dňa:

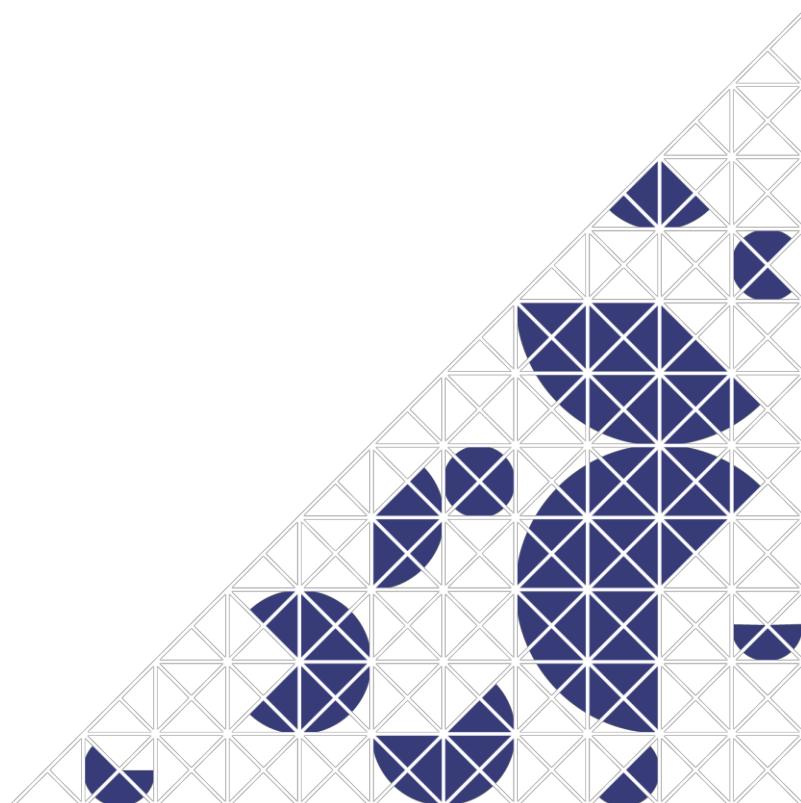
25. 6. 2022

Aktualizované dňa:

19. 9. 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	8
Aktualizácia dokumentu	11
Časový prehľad priebehu hodnotenia	11
1. Predmet hodnotenia	12
1.1. Výskumné otázky	12
1.2. Inklúzne kritériá	12
2. Metóda	14
2.1. Výskumné podotázky	14
2.2. Zdroje používané pri tvorbe hodnotenia	14
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	15
2.4. Oslovení odborníci a patientské organizácie	16
3. Úvod	17
3.1. Zdravotný problém a súčasné použitie technológie	17
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie	22
4. Hodnotenie klinického prínosu – prvá línia liečby	26
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	26
4.2. Klinická účinnosť	27
4.3. Bezpečnosť	34
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	36
5. Hodnotenie klinického prínosu – liečba brigatinibom po predošlej liečbe krizotinibom (druhá a vyššie línie liečby)	41
5.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	42
5.2. Klinická účinnosť	42
5.3. Bezpečnosť	43
5.4. Diskusia o klinickej účinnosti	46
6. Hodnotenie nákladovej efektívnosti – prvá línia liečby	50
6.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	50
6.2. Hodnotenie vstupov a fungovania prezentovaného farmakoeconomického modelu (E0012, E0013) – porovnanie brigatinibu s alektinibom [7]	50
6.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	54
6.4. Porovnanie nákladovej efektívnosti brigatinibu a lorlatinibu	54
7. Hodnotenie dopadu na rozpočet – prvá línia liečby [7]	56
7.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet	56
7.2. Základný scenár predložený DR	56
7.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	57

8.	Hodnotenie nákladovej efektívnosti – liečba brigatinibom po predošlej liečbe krizotinibom (druhá a vyššie línie liečby) [7]	60
8.1.	Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	60
8.2.	Hodnotenie vstupov a fungovania prezentovaného farmakoeconomického modelu (E0012, E0013)	60
8.3.	Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	63
9.	Hodnotenie dopadu na rozpočet - liečba brigatinibom po predošlej liečbe krizotinibom (druhá a vyššie línie liečby)	65
9.1.	Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet	65
9.2.	Základný scenár predložený DR	65
9.3.	Dopad na rozpočet podľa NIHO	66
10.	Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	68
10.1.	Etická analýza	69
10.2.	Organizačné aspekty	69
10.3.	Sociálno-pacientske aspekty	70
10.4.	Právne aspekty	71
11.	Zdroje	73
12.	Prílohy	77
12.1.	Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	77
12.2.	Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	77
12.3.	Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	82
12.4.	Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	86
12.5.	Komunikácia s držiteľom registrácie	86

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	12
Tabuľka 2: Brigatinib - úhrada za balenie požadovaná DR v SR.....	24
Tabuľka 3: Brigatinib - úhrada za balenie schválená v ČR.....	25
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií – účinnosť brigatinibu v prvej línii liečby	28
Tabuľka 5: Výsledky nepriameho porovnania brigatinibu a alektinibu predloženého DR v ukazovateli mortalita	31
Tabuľka 6: Porovnanie výsledkov klinických štúdií brigatinibu a alektinibu u pacientov s mozgovými metastázami v ukazovateli mortalita	31
Tabuľka 7: Výsledky nepriameho porovnania brigatinibu a alektinibu predloženého DR v ukazovateli chorobnosť: PFS-BIRC a PFS-INV	32
Tabuľka 8: Porovnanie výsledkov klinických štúdií brigatinibu, alektinibu a lorlatinibu u pacientov s mozgovými metastázami v ukazovateli morbidita	33
Tabuľka 9: Čas do zhoršenia celkového zdravotného stavu/kvalita života oproti krizotinibu	34
Tabuľka 10: Výsledky v bezpečnosti klinických štúdií ALTA-1L a ALEX.....	35
Tabuľka 11: Podiel pacientov, ktorí znížili dávku liečiva kvôli nežiaducim účinkom v štúdii ALTA-1L.....	36
Tabuľka 12: Porovnanie výsledkov v účinnosti brigatinibu a alektinibu v štúdiách ALTA-1L a ALEX podľa času sledovania	37
Tabuľka 13: Výsledky meta-analýzy účinnosti a bezpečnosti inhibítorov ALK v porovnaní s krizotinibom - Cameron et al. (2022)	38
Tabuľka 14: Porovnanie účinnosti lorlatinibu s alektinibom a brigatinibom v hodnotení CADTH.....	38
Tabuľka 15: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	40
Tabuľka 16: Prehľad relevantných klinických štúdií – účinnosť v druhej a vyšších líniiach liečby.....	43
Tabuľka 17: Prehľad relevantných klinických štúdií – bezpečnosť v druhej a vyšších líniiach liečby.....	44
Tabuľka 18: Výsledky v bezpečnosti klinických štúdií ALTA a Study 101	45
Tabuľka 19: Výsledky v bezpečnosti podľa nepriameho porovnania dodaného DR	46
Tabuľka 20: Výsledky porovnania účinnosti brigatinibu a chemoterapie/BSC v 2+L	47
Tabuľka 21: Odporúčaná líniovosť liečby podľa NICE-ERG	47
Tabuľka 22: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	49
Tabuľka 23: Výsledok CMA: Scenáre intenzity dávky: brigatinib vs. alektinib	53
Tabuľka 24: Výsledok CMA - diskontované prínosy a náklady liečby brigatinibom a alektinibom, celoživotný časový horizont na 1 pacienta.....	54
Tabuľka 25: Úhrada za balenie lorlatinibu a brigatinibu	54
Tabuľka 26: Výsledok CMA: Scenáre intenzity dávky: brigatinib vs lorlatinib	55
Tabuľka 27: Odhadovaný počet pacientov užívajúcich brigatinib a dopad na rozpočet	57
Tabuľka 28: Odhadovaný počet pacientov užívajúcich brigatinib a dopad na rozpočet	58
Tabuľka 29: Suma úhrad za balenia od zaradenia do ZKL, v eur	59
Tabuľka 30: Úhrada za balenie lieku brigatinib, návrh DR a NIHO	59
Tabuľka 31: Úhrada za 28 dní liečby a dávke 180 mg denne - kombinácie tabliet s rôznou silou lieku	59
Tabuľka 32: Výsledky porovnania účinnosti brigatinibu a chemoterapie/BSC v 2+L	61
Tabuľka 33: Analýza citlivosti a analýza scenárov prezentovaná DR.....	62
Tabuľka 34: Výpočet prahovej hodnoty pre liek Alunbrig	63
Tabuľka 35: Výsledky CUA - diskontované prínosy a náklady liečby brigatinibom, chemoterapiou a BSC v celoživotnom časovom horizonte na 1 pacienta	63
Tabuľka 36: Výsledky CUA podľa NIHO	64
Tabuľka 37: Odhadovaný počet pacientov užívajúcich brigatinib a dopad na rozpočet	65
Tabuľka 38: Odhadovaný počet pacientov užívajúcich brigatinib a dopad na rozpočet	66
Tabuľka 39: Suma úhrad za balenia od zaradenia do ZKL, v eur	66
Tabuľka 40: Úhrada za balenie lieku brigatinib, návrh DR a NIHO	67
Tabuľka 41: Úhrada za 28 dní liečby a dávke 180 mg denne - kombinácie tabliet s rôznou silou lieku	67

Použité skratky

ALK+	Kináza anaplastického lymfómu
ALT	Alaninaminotransferáza
AST	Aspartátaminotransferáza
BIRC	Blinded Independent Review Committee
BM	Brain metastases
BSC	Best Supportive Care
CADTH	Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health
CEA	Cost effectiveness analysis
CI	Confidence interval
CMA	Cost minimisation analysis
CNS	Centrálna nervová sústava
ČOS	Česká onkologická spoločnosť
CPK	kreatínfosfokináza
ČR	Česká republika
CrI	Credibility interval
CT	Computer tomography
CUA	Cost utility analysis
DR	Držiteľ registrácie
EBUS TBNA	Endobronchiálna ultrazvukom riadená transbronchiálna ihlová aspirácia
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EKG	Elektrokardiogram
EMA	European Medicines Agency
EML4	Echinoderm microtubule-associated protein-like 4
ERA	Efficacy ranking analysis
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESS	Effective sample size
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
FDA	Food and Drug Administration
FER	Farmakoekonomický rozbor
FISH	Fluorescence in situ hybridization
HAS	Haute Autorité de Santé
HDP	Hrubý domáci produkt
HR	Hazard ratio
HRQoL	Health-related quality of life
HTA	Health technology assessment
ICUR	Incremental Cost-Utility Ratio
IGF-1R	Insulin-like growth factor 1
IHC	Imunohistochemia
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INV	Investigator

iPFS	intracranial progression-free survival
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
IRC	Independent review committee
ISPOR	The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research
ITT	Intention-to-treat
K-M	Kaplan-Meier
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LRP	Liga proti rakovina
MA	Meta-analýza
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparisons
MKCH	Medzinárodná klasifikácia chorôb
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva SR
N/A	nedostupné
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NICE-ERG	NICE -Evidence review group
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	network meta-analysis
NOR	Národný onkologický register
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
PICO	Populatio, Intervention, Comparator, Outcome
QALY	Quality-adjusted life years
RCT	Randomized controlled trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
ROS1	c-ros oncogene 1
RR	Risk ratio
ŠDL	Štandardná dávka liečiva
SMC	Scottish Medicines Consortium
SPC	Summary of product characteristics
SUCRA	Surface under the cumulative ranking curve
SÚKL	Státní ústav na kontrolu léčiv
SVLZ	Spoločné vyšetrovacie a liečebné zložky
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitor
TN	Treatment-naïve
USG	Ultrasonografia
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	World Health Organisation
ZIN	Zorginstituut Nederland
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

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 pozitívitou kinázy anaplastického lymfómu (ALK)* iba za podmienky zľavy z navrhovanej maximálnej úhrady z verejného zdravotného poistenia (VZP) za každé balenie lieku, ktoré je predmetom žiadosti, pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z.z., a to vo výške ■%. Zároveň, z dôvodu ■% neistoty spojeney s klinickým prínosom NIHO odporúča požadovať od držiteľa registrácie (DR) ďalšiu zľavu aspoň vo výške ■%. Celková odporúčaná zľava je ■%. Zľava sa aplikuje iba na predmetnú (prvú) líniu liečby.
- Nevyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Alunbrig v indikácii b) *ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s pokročilým NSCLC s pozitívitou ALK predtým liečených krizotinibom*, pokiaľ DR neupraví požadovanú úhradu na nákladovo efektívnu úroveň. Aby brigatinib bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie v sile 180 mg môže byť maximálne vo výške ■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 4 282 eur. Zároveň z dôvodu vysokej miery neistoty pri odhadovaní klinického prínosu, odporúčame požadovať od DR celkovú zľavu aspoň vo výške ■% pri každom type balenia, čo zodpovedá maximálnej úhrade vo výške ■ eur za balenie v sile 180 mg.
- V oboch indikáciách NIHO odporúča jednu z nasledovných možností:
 - a. Zadefinovať indikačné obmedzenie, ktoré umožní lekárom pri predpisovaní kombinovať tablety s nižšou silou lieku pre dosiahnutie stanovenej dennej dávky liečiva iba vtedy, ak balenie so silou lieku v jednej tablete zodpovedajúcou stanovenej dennej dávke liečiva nie je hrađené z VZP.
 - b. Určiť dodatočnú zľavu pre balenia, ktoré sú predmetom žiadosti, v takej výške, aby sa úhrada za štandardnú dávku liečiva (ŠDL) za všetky balenia rovnala úhrade za ŠDL najlacnejšieho balenia.

Odôvodnenie

V indikácii a) *ako monoterapia v prvej línii liečby u dospelých pacientov s pokročilým ALK+ NSCLC*:

1. Podľa DR je možné brigatinib a alektinib považovať za rovnocenné liečivá v klinickej efektívnosti na základe výsledkov predloženého nepriameho porovnania. Podľa NIHO je toto nepriame porovnanie zaťažené vysokou neistotou u pacientov v zahrnutých štúdiách, nezrelosťou údajov v celkovom prežívaní (z angl. overall survival, OS), ako aj veľkou mierou crossoveru v štúdii s brigatinibom. DR nepredložil porovnanie brigatinibu a lorlatinibu, keďže lorlatinib v čase podania žiadosti nebol relevantným komparátorom.
2. Argument v prospech „ekvivalencie“ medzi brigatinibom, alektinibom a lorlatinibom podporuje štúdia od renomovanej výskumnej organizácie Cochrane Collaboration autorov Cameron et al. (2022), ktorí vo svojej meta-analýze nenašli žiadny rozdiel medzi týmito liečivami v porovnaní s krizotinibom v ukazovateľoch OS, PFS a celková bezpečnosť. HTA inštitúcia CADTH v hodnotení lorlatinibu skonštatovala, že na základe jej dostupných údajov nie je možné identifikovať rozdiel v účinnosti medzi lorlatinibom a ostatnými posudzovanými inhibítormi ALK vrátane brigatinibu a alektinibu. Údaje z najnovšieho zberu dát (finálne údaje) zo štúdií ALTA-1L (brigatinib) a ALEX (alektinib), ktoré neboli zahrnuté v predložených nepriamych porovnovaniach, 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. Podľa NICE a oslovených odborníkov má brigatinib a alektinib podobný bezpečnostný profil. V porovnaní s lorlatinibom môže byť bezpečnostný profil dokonca lepší. Údaje o komparatívnej intrakraniálnej účinnosti sú nekonzistentné.

3. Podľa NIHO je na základe dostupných dôkazov možné s vysokou mierou neistoty predpokladať, že medzi brigatinibom, alektinibom a lorlatinibom existuje ekvivalencia v klinickom prínose. Túto vysokú neistotu odporúča NIHO zohľadniť v zľave ■% z úhrady za balenie lieku Alunbrig v ZKL.
4. Nákladová efektívnosť brigatinibu v porovnaní s alektinibom a lorlatinibom bola v zmysle ekvivalencie klinického prínosu hodnotená na základe analýzy minimalizácie nákladov (z angl. cost-minimisation analysis, CMA). Pri oboch komparátoroch NIHO skúmal scenár s rôznou intenzitou dávky liečiv na základe dohľadaných údajov. V porovnaní s alektinibom brigatinib šetrí náklady za liečbu pacienta, v základnom scenári o ■■■ eur a v scenári NIHO o 19-tisíc eur na celý horizont liečby pacienta. V prípade lorlatinibu scenáre intenzity dávky liečiv naopak implikujú zvýšené náklady brigatinibu na liečbu ALK+NSCLC oproti lorlatinibu, v scenári NIHO o 6-tisíc eur. Na základe týchto výsledkov a neistoty spojenej s posúdením nákladovej efektívnosti voči lorlatinibu odporúča NIHO zľavu z výšky úhrady za balenie lieku vo výške ■%. NIHO navrhuje kombinovať túto zľavu so zľavou odporúčanou na základe neistôt v klinickom prínose, a teda výslednú zľavu určiť ako ■% z výšky úhrady v ZKL za každé balenie lieku, ktoré je predmetom žiadosti pre túto indikáciu.
5. DR v základnom scenári uvádza v treťom roku sumárnu úhradu vo výške 2,1 mil. eur a čistú úsporu v rozpočte vo výške 0,81-tisíc eur. Pri aplikácii nižšej penetrácie trhu po vstupe nového komparátora (lorlatinib) a navrhovanej celkovej zľavy ■% z výšky úhrady za balenie v ZKL odhaduje NIHO sumárnu úhradu VZP za Alunbrig v treťom roku vo výške ■■■ eur a čistú úsporu v rozpočte vo výške ■■■ eur.
6. NIHO odporúča zľavu neaplikovať ako maximálny limit sumy úhrad za určené obdobie. Takýto limit je závislý od spotreby lieku, ktorá je spojená s výraznou neistotou vzhľadom na penetráciu trhu, predpisovanie iných komparátorov vo výnimkovom režime (napr. ceritinibu, krizotinibu), epidemiologické odhady a pod.
7. 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.
8. Oslovení odborníci zároveň uvádzajú, že kvôli miernym odlišnostiam v bezpečnostnom profile je brigatinib v porovnaní s alektinibom vhodnejší pre určitú skupinu pacientov (napr. pre pacientov s poškodením pečene alebo bradykardiou). V porovnaní s alektinibom môže mať brigatinib prínos pre pacientov okrem účinnosti a znášanlivosti 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. Táto výhoda neplatí pri porovnaní s lorlatinibom, ktorý sa tiež užíva raz denne vo forme tablety.

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

1. Nepriame porovnanie predložené DR prezentovalo výsledky, ktoré naznačujú vyššiu účinnosť brigatinibu oproti chemoterapii a BSC. Tieto výsledky sú však spojené s vysokou neistotou, keďže sú založené na porovnaní jednoramenných štúdií. V rámci bezpečnosti sa v predloženom nepriamom porovnaní chemoterapia javí ako efektívnejšia v porovnaní s brigatinibom, efekty však nie sú štatisticky významné.
2. NICE odporúča liečbu chemoterapiou čo najdlhšie odďaľovať kvôli vysokej toxicite. Užívanie brigatinibu odporúča ako primárnu voľbu v druhej línii po liečbe krizotinibom.
3. Lorlatinib je potenciálnym komparátorom brigatinibu v tretej a vyššej línii liečby po krizotinibe. Porovnanie klinického prínosu brigatinibu a lorlatinibu v týchto líniiach nie je k dispozícii.
4. NIHO odporúča výraznú mieru neistoty v klinickom prínose premietnuť do zľavy vo výške ■% z výšky úhrady v ZKL za balenie lieku.
5. Brigatinib pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. Brigatinib dosahuje ICUR vo výške ■■■-tisíc eur /QALY v porovnaní s chemoterapiou a ■■■-tisíc eur /QALY v porovnaní s BSC, pričom prahová hodnota je 50,6-tisíc eur /QALY.

Aby brigatinib bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie v sile 180 mg môže byť maximálne vo výške ■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 4 282 eur.

V kontexte vysokej miery neistoty pri odhadovaní klinického prínosu, odporúčame požadovať od DR celkovú zľavu aspoň vo výške ■■■% pri každom type balenia, čo zodpovedá maximálnej úhrade vo výške ■■■ eur za balenie v sile 180 mg.

Zjednotenie úhrady za ŠDL/ indikačné obmedzenie preskripcie kombinácie síl liečiva:

- Navrhovaná maximálna výška úhrady z VZP sa medzi baleniami s rôznou silou lieku líši v prepočte na ŠDL. Balenia so silou lieku 90 mg a 30 mg v tablete sú drahšie ako balenie so silou lieku 180 mg (odporúčaná denná dávka). Pri kombinácii tabliet s nižšou silou lieku pre dosiahnutie odporúčanej dávky by mohlo dôjsť k zbytočnému uhrádzaniu drahších balení.
- Ďalšie zdroje by ušetrilo, ak by sa úhrada za ŠDL zjednotila na úroveň najlacnejšieho balenia. V tomto prípade by nebolo potrebné indikačné obmedzenie v kombinovaní síl liečiva v lieku.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov VZP na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Aktualizácia dokumentu

19.9.2022 bola vykonaná aktualizácia všetkých častí naprieč dokumentom. Po novelizácii zákona č. 363/2011 Z.z. je posúdenie nákladovej efektívnosti relevantné aj pri liekoch na zriedkavé ochorenia, ktorým je aj liek Alunbrig (Alunbrig však nemá EMA orphan dezináciu a nevzťahuje sa preto na neho mimoriadne zvýšená prahová hodnota). Zároveň v 07/2022 prijalo MZ SR rozhodnutie o kategorizácii lieku Lorviqua (lorlatinib), ktorý je relevantným komparátorom pre liek Alunbrig liečby ALK+ NSCLC v prvej línii a v tretej a vyšších líniiach po liečbe krizotinibom.

V prvej línii liečby bolo upravené hodnotenie komparatívneho klinického prínosu brigatinibu voči alektinibu a doplnené porovnanie s lorlatinibom. Na základe aktualizovaných záverov o klinickom prínose bolo vykonané hodnotenie nákladovej efektívnosti a dopadu na rozpočet v porovnaní s obomi komparátormi.

V druhej línii liečby bolo upravené hodnotenie komparatívneho klinického prínosu brigatinibu voči chemoterapii a BSC. Na základe aktualizovaných záverov o klinickom prínose bolo vykonané hodnotenie nákladovej efektívnosti a dopadu na rozpočet v porovnaní s obomi komparátormi.

Výsledkom aktualizácie sú nové závery hodnotenia, ktoré odporúčajú kategorizovať liek Alunbrig v oboch líniiach liečby a v každej línii samostatne aplikovať zľavy z úhrady za balenie lieku.

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	18.05.2022	26.5.2022
(výzvy na súčinnosť č. 1 – č. 4)		
Odpoveď DR	24.5.2022	2.6.2022
Vydanie odporúčania	Prvá verzia: 25.06.2022; aktualizácia: 19.9. 2022	
Celkové trvanie hodnotenia do vydania odporúčania	Prvá verzia: 110 dní; aktualizácia ^a : 196 dní	

^a Z dôvodu novely zákona 363/2011 Z.z. platnej k 01.08.2022.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť brigatinibu v porovnaní s relevantnými komparátormi vo slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa brigatinib zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva brigatinib?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v Tabuľka 1.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza: • Pacienti s nemalobunkovým karcinómom pľúc s prestavbou špecifického proteínu – pozitívitou kinázy anaplastického lymfómu (<i>ALK+ NSCLC</i>). • MKCH-10^b: C34.90 Zhubný nádor priedušiek alebo pľúc, bez špecifikácie • MeSH^c: Non-small cell lung cancer Populácia podľa EMA^d: • Dospelí pacienti s pokročilým <i>ALK+ NSCLC</i>, ktorí predtým neboli liečení inhibítorom ALK. • Dospelí pacienti s pokročilým <i>ALK+ NSCLC</i>, ktorí boli predtým liečení krizotinibom. Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • V prvej línii dospelí pacienti s pokročilým <i>ALK+ NSCLC</i>. • Dospelí pacienti s pokročilým <i>ALK+ NSCLC</i>, ktorí boli predtým liečení krizotinibom.
Intervencia (z angl. Intervention)	• Brigatinib patrí medzi liečivá určené pre cielenú systémovú liečbu ochorenia <i>ALK+ NSCLC</i>. Brigatinib je inhibítor tyrozínkinázy cielený práve na ALK, čím spomaľuje šírenie nádorových buniek v pokročilom štádiu. • Brigatinib sa užíva v tabletovej forme perorálne v dávke 90 mg jedenkrát denne počas prvých 7 dní a potom 180 mg jedenkrát denne. Liečba trvá, kým sa preukazuje klinická účinnosť. • MeSH: brigatinib

^b Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia

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

^d European Medicines Agency

Komparátor (z angl. Control)	- Komparátorom v prvej línii je komparátorom cielená systémová liečba alektinibom alebo lorlatinibom^e (inhibítory ALK). - Po predchádzajúcej liečbe krizotinibom je v druhej línii liečby komparátorom chemoterapia založená na pemetrexede (+ cisplatina/karboplatina). V prípade liečby po krizotinibe a ďalšom inhibítore ALK vo vyšších líniiach môže byť komparátorom aj lorlatinib. - MeSH: alektinib, pemetrexed
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Celkové prežívanie (overall survival, OS). Prežívanie do progresie (progression-free survival, PFS). V prípade NSCLC sa pre vyhodnotenie progresie môžu používať hodnotiace kritériá pre solídne nádory škály RECIST. Kvalita života podľa patientskeho dotazníka EORTC-QLQ-C30. Dotazník je určený pre pacientov s nádorovým ochorením a meria kvalitu ich života v oblastiach funkčného stavu, symptómov ochorenia a celkovú kvalitu života.
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiaducich účinkov. - Nežiaduce účinky stupňa 3 a 4. Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov. - Nežiaduce účinky stupňa 1 a 2. Počet pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie (Network) Meta-analýzy
Bezpečnosť	Randomizované kontrolované štúdie Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie (Network) Meta-analýzy Prospektívne observačné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje. Podľa výpočtov držiteľa registrácie je počet pacientov s <i>ALK+ NSCLC</i> vhodných na liečbu liečivom brigatinib obsiahnutým v lieku Alunbrig podľa registrovanej indikácie v SR nižší ako 1:50 000. Z tohto dôvodu podľa zákona č. 363/2011 Z.z. platného pred 1.8.2022 tento liek na Slovensku nemusel spĺňať podmienku nákladovej efektívnosti, a preto farmakoekonomický rozbor v pôvodnej verzii hodnotenia nebol zahrnutý Po novelizácii zákona č. 363/2011 Z.z. je posúdenie nákladovej efektívnosti súčasťou relevantné aj pri liekoch na takto zriedkavé ochorenia.
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

^e Dňa 15.7.2022 vydalo MZ SR rozhodnutie o zaradení lieku Lorviqua (lorlatinib) do kategorizácie (zaradenie do Zoznamu kategorizovaných liekov od 1.10.2022) pre liečbu v indikáciách NSCLC ALK+: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/DecisionDetails/7919>. Viac v nasledujúcich častiach hodnotenia nižšie.

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 hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA-ESMO a odporúčania UpToDate.
- Súhrne 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^f, SÚKL^g)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC^h, IQWiGⁱ, CADTH^j, HAS^k, ZIN^l)
- 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.

^f National Institute for Health and Care Excellence

^g Státní ústav pro kontrolu léčiv

^h Scottish Medicines Consortium

ⁱ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

^j Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

^k La Haute Autorité de santé

^l Zorginstituut Nederland

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

V dňoch 20. až 21.4. 2022 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. V indikácii liečba pacientov v prvej línii bez predchádzajúcej liečby - ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE a CADTH.

V indikácii liečba pacientov po predchádzajúcej liečbe krizotinibom (druhá a vyššie línia liečby) - 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 spĺňali 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 línie 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
 - o Pre dodatočné posúdenie porovnateľnosti s novým relevantným komparátorom lorlatinibom boli vyhľadané dokumenty týkajúce sa žiadosti DR lieku Lorviqua (lorlatinib) – žiadosť, farmakoeconomický rozbor, hodnotenie Odbornej pracovnej skupiny pre farmakoekonomiku MZ SR, rozhodnutie MZ SR.
- Dáta z medicínskych databáz a registrov klinických skúšaní
 - o Pre hodnotenie klinického prínosu v prvej línii liečby boli vyhľadané systematické prehľady/ NMA (z angl. network meta-analyses, sieťové meta-analýzy) porovnávajúce účinnosť a bezpečnosť brigatinibu v porovnaní s alektinibom.
 - o Na základe vstupov od oslovených odborníkov, ktorí zdôrazňovali účinnosť brigatinibu na centrálnu nervovú sústavu (CNS) boli vyhľadávané štúdie zamerané pre celú skúmanú populáciu aj na subpopuláciu s mozgovými metastázami.
 - o Z dôvodu obmedzeného času bolo vykonané jednoduché vyhľadávanie v databáze PubMed použitím vyhľadávacích pojmov „((((brigatinib) AND (alektinib)) 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. 2020, Zhang et al. 2019, Khan et al. 2019).
- Dáta z hodnotení NICE a CADTH (pre brigatinib vs. alektinib, ako aj lorlatinib vs. brigatinib)
- 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 vyhľadané 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 konsekvencie 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. Ochorenie 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.
- Veľkobunkový 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 %)^m [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

^m 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 NSCLC⁴ 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, pečeneové 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 fajčiarmi.

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 ihlovou 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 rozdielnú 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 hračené 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 odporúčaniaⁿ: 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 jedinu 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^o. 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 pemetrexede 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+ NSCLC [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 užíwanej 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.

Lorlatinib v prvej línii liečby

- 27.01.2022 schválila EMA registráciu liečiva lorlatinib pre liečbu NSCLC ALK+ u pacientov, ktorí neboli liečení inhibítormi ALK¹⁹.
- V tejto línii sa lorlatinib nevyskytuje v odporúčaniach ESMO z roku 2020, ani oslovení odborníci nespomínajú jeho používanie v klinickej praxi v tejto línii liečby.

ⁿ 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.

^o § 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. Opis technológie a komparátorov

Predmetná technológia (B0001) [7, 20]

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) [21].
- 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 línii 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 [20].

Komparátory v prvej línii liečby (B0001)

Alektinib [22]

- 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.

Lorlatinib

- Lorlatinib je selektívny kompetitívny adenoíntrifosfátový inhibítor ALK a c-ros onkogén 1 (ROS1) tyrozínkináz tretej generácie, ktorý prechádza hematoencefalickou bariérou [23].
- Dňa 15.7.2022 vydalo MZ SR rozhodnutie o kategorizácii lorlatinibu v prvej línii liečby NSCLC ALK+ [24].

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 hrađený 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.

V druhej línii liečby po krizotinibe

Pemetrexed [25]

- 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 [26]

- 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.

Vo vyšších líniiach liečby po krizotinibe

Rovnako ako v druhej línii, vo vyšších líniiach liečby sú komparátormi Pemetrexed a BSC.

Lorlatinib

- Charakteristika lorlatinibu je uvedená vyššie v časti o prvej línii liečby.
- Dňa 15.7.2022 vydalo MZ SR rozhodnutie o kategorizácii lorlatinibu v druhej a ďalších líniiach
 - po liečbe alektinibom alebo ceritinibom
 - po liečbe krizotinibom a aspoň jedným ďalším inhibítorom ALK [24]
- Lorlatinib je teda potenciálnym komparátorom pre brigatinib vo vyššej línii liečby, ak by bol brigatinib tiež použitý po krizotinibe a ďalšom inhibítore ALK. Takúto postupnosť liečby SPC ani indikačné obmedzenia v súčasnosti neobmedzujú, hoci vzhľadom na znižujúci sa podiel užívania krizotinibu a odporúčania napr. NICE (viac v časti 5.4.3), je takýto postup menej pravdepodobný.

3.2.2. Administrácia technológie - 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 [20].

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.

3.2.3. Registrácia technológie (A0020)

Alunbrig bol registrovaný v EMA (EMA/H/C/004248) dňa 22.11.2018 [27]. 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.

3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001)

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať:

- ako monoterapia v prvej línii liečby u dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s pozitívou kinázou anaplastického lymfómu (ALK).*
- 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.

3.2.5. 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 [28].

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: [28]

3.2.6. 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 [29].
- 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 líniiu 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

Na základe štúdie Cochrane Collaboration, ako aj zlepšenia výsledkov z najnovšieho zberu dát pre brigatinib oproti údajom použitým v analýzach DR, je možné s vysokou mierou neistoty predpokladať, že medzi brigatinibom a alektinibom existuje ekvivalencia v klinickom prínose.

Na základe štúdie od Cochrane Collaboration a hodnotenia HTA inštitúcie CADTH možno s vysokou mierou neistoty predpokladať, že medzi brigatinibom a lorlatinibom existuje ekvivalencia v klinickom prínose.

NIHO považuje vysokú mieru neistoty spojenú s klinickým prínosom brigatinibu premietnuť **do zľavy vo výške ■ % z navrhovanej úhrady lieku v ZKL pre všetky balenia, ktoré sú predmetom žiadosti.**

Klinický prínos brigatinibu voči alektinibu:

- 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 na základe predloženého nepriameho porovnania 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 podporuje štúdia 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.
- Finálne údaje zo štúdií ALTA-1L a ALEX (z najnovšieho zberu dát), 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.
- 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).
- 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 porovnateľnosti štúdií ALTA-1L a ALEX spôsobená rozdielmi v charakteristikách pacientov v zahrnutých štúdiách, nezrelosťou údajov o OS, ako aj veľkou mierou crossoveru v štúdií ALTA-1L.

Klinický prínos brigatinibu voči lorlatinibu:

- DR nepredložil porovnanie brigatinibu a lorlatinibu, ktorý v čase podania žiadosti nebol relevantným komparátorom, avšak na základe jeho zaradenia do ZKL k dátumu 1.10.2022 môžeme predpokladať, že sa v najbližšom období dostane do štandardnej praxe.
- Štúdia Cochrane Collaboration autorov Cameron et al. (2022) zahŕňala v porovnaní inhibítorov ALK okrem brigatinibu aj lorlatinib. Štúdia nenašla rozdiely v účinnosti a bezpečnosti medzi danými inhibítormi ALK.
- HTA inštitúcia CADTH vo hodnotení lorlatinibu skonštatovala, že na základe jej dostupných údajov nie je možné identifikovať rozdiel v účinnosti medzi lorlatinibom a ostatnými posudzovanými inhibítormi ALK vrátane brigatinibu, keďže porovnania sú spojené s [REDACTED] mierou neistoty.
- Jednoduché porovnanie klinických štúdií brigatinibu a lorlatinibu naznačuje vyššiu účinnosť lorlatinibu voči krizotinibu než bola identifikovaná medzi brigatinibom a krizotinibom v PFS aj OS. Výsledky sú však spojené s vysokou mierou neistoty, ktorá vyplýva zo spôsobu tohto porovnania, z odlišných dizajnov štúdií aj rôznej dĺžky sledovania. Podobný záver sa týka aj jednoduchého porovnania v rámci účinnosti v CNS.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotený ukazovateľ

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).

Morbidita

- Prežívanie bez progresie je definované ako čas do dátumu prvej dokumentovanej udalosti progresie ochorenia, ako ju hodnotí zaslepená nezávislá hodnotiaca 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^P). 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. Zahnuté 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) [30] a ALEX (alektinib vs krizotinib) [31] (Tabuľka 4).

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

NCT	Názov štúdie	Intervencia	Komparátor	Status	Počet pacientov	Dátum ukončenia
NCT02737501 [30]	ALTA-1L	brigatinib	krizotinib	ukončená	275 (137 : 138)	29/01/2021
NCT02075840 [31]	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 [32] a výsledky štúdie ALEX po 37,8 mesiacoch v ramene s alektinibom [33].
- Pre obe štúdie už boli publikované výsledky z dlhšieho (posledné dostupné (finálne) sledovania) v čase 40 mesiacov sledovania pre štúdiu ALTA-1L [34] a 57,4 mesiacov sledovania pre štúdiu ALEX [35].

Nepriame porovnanie poskytnuté držiteľom registrácie (DR) [36]

Údaje o jednotlivých pacientoch (z angl. individual patient data, IPD) boli dostupné iba zo štúdie ALTA-1L, zo štúdie 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) [37] 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) [38] 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) [39] v NMA porovnávali účinnosť inhibítorov ALK aj u pacientov s mozgovými metastázami na začiatku liečby. Autori vykonali nepriame porovnanie pomocou Bayesovej MA.

Klinické štúdie lorlatinibu a brigatinibu

NIHO nenašiel klinické štúdie skúmajúce porovnanie účinnosti a bezpečnosti brigatinibu a lorlatinibu.

Registračnou štúdiou pre lorlatinib je CROWN [40]:

- Išlo o randomizovanú kontrolovanú štúdiu fázy 3, ktorá porovnávala účinnosť lorlatinibu a krizotinibu v liečbe pacientov s ALK+ NSCLC v prvej línii. Štúdie sa zúčastnilo 269 účastníkov randomizovaných do ramien s lorlatinibom a krizotinibom 1:1.
- V štúdiu nebol povolený crossover a liečba pokračovala do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Primárnym ukazovateľom bolo PFS-BICR, medzi sekundárne ukazovatele patrili OS, ORR, čas do intrakraniálnej progresie (IC-TTP).
- Čas sledovania
 - predbežná analýza (Shaw et al., 2020): medián sledovania v ramene s lorlatinibom 18,3 mesiaca [41]
 - predbežná analýza (Solomon et al., 2022): medián sledovania v ramene s lorlatinibom 36,7 mesiaca [42]

DR brigatinibu nepredložil porovnanie brigatinibu a lorlatinibu. V čase podania žiadosti lorlatinib ešte nebol relevantným komparátorom brigatinibu.

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 predloženom 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	
Metóda: Neupravený Bucher			
OS HR (CI)	1,36 (CI: 0,74-2,5)	1,54 (CI: 0,78-3,05)	ALTA-1L OS HR = 0,67 dĺžka sledovania 24,9 mesiacov (Camidge et al., 2020)
efektívna veľkosť vzorky (ESS): brigatinib vs. krizotinib	137; 138	101; 101	ALEX OS HR = 0,69 dĺžka sledovania 37,8 mesiaca (Mok et al., 2019)
Metóda: Anchored MAIC			
OS HR (CI)	1,21 (CI: 0,65-2,24)	1,49 (CI: 0,74-3,02)	ALTA-1L OS HR = 0,67 dĺžka sledovania 24,9 mesiacov (Camidge et al., 2020)
ESS: brigatinib vs. krizotinib	127; 133	87; 94	ALEX OS HR = 0,69 dĺžka sledovania 37,8 mesiaca (Mok et al., 2019)
Metóda: Unanchored MAIC			
OS HR (CI)	0,83 (CI: 0,52-1,33)	0,89 (CI: 0,53-1,51)	ALTA-1L OS HR = 0,67 dĺžka sledovania 24,9 mesiacov (Camidge et al., 2020)
ESS: brigatinib	124	82	ALEX 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: [36, 43]

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

	Štúdia ALTA-1L (brigatinib vs krizotinib)	Štúdia ALEX (alektinib vs krizotinib)
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 (z najnovšieho zberu dát)	48,2 mesiacov v ramene s alektinibom (z najnovšieho zberu dát)

Zdroj: [34, 35]

Porovnanie účinnosti brigatinibu a lorlatinibu v ukazovateli mortalita neboli DR predložené. Jednoduché porovnanie výsledkov v štúdiách ALTA-1L a CROWN naznačuje lepšiu účinnosť lorlatinibu (HR: 0,72; CI: 0,41 – 1,25) v porovnaní s brigatinibom (HR: 0,81; CI: 0,53 – 1,22). Výsledky sú v oboch prípadoch štatisticky nesignifikantné a dáta nezrelé [41]. Najnovšie dohľadné údaje pre lorlatinib navyše pochádzajú z oveľa kratšieho sledovania (18 mesiacov) ako pri brigatinibe (40 mesiacov).

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

Porovnanie účinnosti brigatinibu a lorlatinibu v ukazovateli morbidita neboli DR predložené. Jednoduché porovnanie výsledkov v štúdiách ALTA-1L a CROWN naznačuje lepšiu účinnosť lorlatinibu (HR: 0,27; CI: 0,18 – 0,39) v porovnaní s brigatinibom (HR: 0,48, IC: 0,35 – 0,66). Údaje sú k dispozícii s podobnou dĺžkou sledovania (brigatinib: 40 mesiacov, lorlatinib 37 mesiacov) [42, 32].

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. Vo všetkých spomínaných ukazovateľoch naznačujú najnovšie dáta k lorlatinibu jeho vyššiu účinnosť voči brigatinibu aj alektinibu (Tabuľka 8).

Porovnanie účinnosti brigatinibu a alektinibu u subpopulácie s mozgovými metastázami bolo nájdené v Ando et al. 2020 [37], Ma et al. (2021) [38] a Zhao et al. 2021 [39]. Ando et al. (2020) [37] 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) [38] 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) [39] 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, alektinibu a lorlatinibu u pacientov s mozgovými metastázami v ukazovateli morbidita

	Štúdia ALTA-1L (brigatinib vs krizotinib)	Štúdia ALEX (alektinib vs krizotinib)	Štúdia CROWN (lorlatinib vs krizotinib)
PFS-BM			
čas sledovania	40 mesiacov v ramene s brigatinibom (z najnovšieho zberu dát)	57,4 mesiacov v ramene s alektinibom (z najnovšieho zberu dát)	36,3 mesiaca v ramene s lorlatinibom
PFS-INV-BM HR (CI)	0,25 (CI: 0,14-0,46)	0,37 (CI: 0,23-0,58)	0,21 (CI: 0,099 - 0,436)
iPFS			
čas sledovania	24,9 mesiacov v ramene s brigatinibom	18,6 mesiacov v ramene s alektinibom	36,3 mesiaca v ramene s lorlatinibom
iPFS-(B)IRC-BM (CI)	0,31 (0,17 - 0,56)	0,18 (CI: 0,09 - 0,36), medián iPFS nedosiahnutý	0,10 (0,037 - 0,268), medián iPFS nedosiahnutý
iPFS-(B)IRC-bez_BM (CI)	0,78 (CI: 0,41 - 1,48)	0,14 (CI: 0,06 - 0,33), medián iPFS nedosiahnutý	0,02 (CI: 0,002-0,136), medián iPFS nedosiahnutý

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: [34, 35, 36, 42]

Kvalita života (D0012, D0013)

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 oproti alektinibu aj lorlatinibu (Tabuľka 9).

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

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		
CROWN	Čas do zhoršenia (deterioration) celkového zdravotného stavu/kvalita života	1,09 (0,82-1,44)	18,3 mesiacov

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

Zdroj: [36, 44]

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, alektinibu a lorlatinibu 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, ALEX a CROWN.
- V štúdii ALTA-1L malo 70 % pacientov na brigatinibe a 56 % pacientov na krizotinibe závažné nežiaduce účinky stupňa 3-4. V štúdii ALEX malo 47 % pacientov v ramene s alektinibom a 52 % pacientov v ramene krizotinibom SAE stupňa 3-4, v štúdii CROWN bol ich výskyt 76 % v ramene s brigatinibom a 57% v ramene s krizotinibom. 8 % pacientov zomrelo v oboch ramenách v štúdii ALTA-1L, zatiaľ čo 5 % pacientov zomrelo v oboch ramenách v ALEX a v štúdii CROWN zomrelo 10 pacientov v ramene s brigatinibom a 7 pacientov v ramene s krizotinibom. U 13 % pacientov užívajúcich brigatinib sa vyskytli nežiaduce účinky, ktoré viedli k prerušeniu liečby, v porovnaní s 9 % v skupine s krizotinibom v štúdii ALTA-1L. 15 % pacientov prerušilo liečbu kvôli AE v oboch ramenách v štúdii ALEX. V štúdii CROWN prerušilo liečbu 7 % pacientov v ramene s brigatinibom a 10% v ramene s krizotinibom). 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 %). V prípade lorlatinibu boli najčastejšie SAE hypercholersterolómia (16%), hypertriglyceridémia (20%) a zvýšená hmotnosť (17%) (Tabuľka 10).

Tabuľka 10: Výsledky v bezpečnosti klinických štúdií ALTA-1L a ALEX

	ALTA-1L		ALEX		CROWN	
	brigatinib	krizotinib	alektinib	krizotinib	lorlatinib	krizotinib
n	136	137	152	151	149	142
Úmrtie	11 (8 %)	11 (8 %)	7 (5 %)	7 (5 %)	10 (6,7%)	7 (4,9%)
Závažné nežiaduce účinky (3. – 4. stupeň)	95 (70 %)	77 (56 %)	72 (47 %)	78 (52 %)	113 (75,8%)	81 (57%)
Nežiaduce účinky (1. – 2. stupeň)	30 (22 %)	49 (36 %)	68 (45 %)	62 (41 %)	36 (24,2%)	59 (42,1%)
Nežiaduce účinky vedúce k prerušeniu liečby	18 (13 %)	12 (9 %)	22 (15 %)	22 (15 %)	11 (7,4%)	14 (9,9%)
Nežiaduce účinky 3. stupňa hlásené u 5 % pacientov v oboch liečebných ramenách						
Krvná kreatínfosfokináza zvýšená ^a	36 (26 %)	2 (1 %)	N/A	N/A	3 (2%)	5 (4%)
Lipáza zvýšená ^b	21 (15 %)	11 (8 %)	N/A	N/A	11 (7,4%)	7 (5%)
Hypertenzia	19 (14%)	6 (4 %)	N/A	N/A	15 (10%)	0 (0%)
Zvýšená amyláza ^b	8 (6 %)	2 (1 %)	N/A	N/A	1 (0,7%)	2 (1,4%)
Zápal pľúc	7 (5 %)	5 (4 %)	N/A	N/A	7 (4,7%)	5 (3,5%)
Zvýšená alanínaminotransferáza	6 (4 %)	14 (10 %)	7 (5 %)	24 (16 %)	4 (3%)	5 (6%)
Zvýšená aspartátaminotransferáza	6 (4 %)	9 (7 %)	7 (5 %)	16 (11 %)	3 (2%)	5 (3,5%)
Znížený počet neutrofilov	1 (1 %)	7 (5 %)	0	8 (5 %)	0 (0%)	1 (0,7%)
Anémia	N/A	N/A	9 (6 %)	1 (1 %)	1 (0,7%)	0 (0%)
Hypercholesterolémia	0 (0%)	0 (0%)	N/A	N/A	24 (16%)	0 (0%)
Hypertriglyceridémia	N/A	N/A	N/A	N/A	30 (20%)	0 (0%)
Zvýšená hmotnosť	N/A	N/A	0 (0%)	0 (0%)	25 (16,8%)	3 (2%)

Pozn.: výsledky zo štúdie CROWN pochádzajú z aktuálnych výsledkov po 3-ročnom sledovaní, ak neboli dostupné, boli doplnené zo skorších publikácií.

Zdroj: [34, 35, 42, 41, 40]

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 [32]. Frekvencia znížovania 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: [45, 32, 34]

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 [43].

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 [46, 20]. Porovnanie účinnosti brigatinibu a lorlatinibu v ukazovateli mortalita, morbidita a kvalita života neboli DR predložené. Jednoduché porovnanie klinických štúdií brigatinibu a lorlatinibu naznačuje vyššiu účinnosť lorlatinibu voči krizotinibu než bola identifikovaná medzi brigatinibom a krizotinibom v PFS aj OS. Výsledky sú však spojené s vysokou mierou neistoty, ktorá vyplýva zo spôsobu tohto porovnania, z odlišných dizajnov štúdií aj rôznej dĺžky sledovania. Podobný záver sa týka aj jednoduchého porovnania v rámci účinnosti v CNS.

4.4.2. Finálne dáta klinických štúdií (najnovší zber dát)

Žiadne z nepriamych porovnaní predložených DR nezahrnulo zverejnené výsledky z posledného času 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	Štúdia	Finálne/najnovšie dostupné dáta	Dáta použité v nepriamych porovnaní 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: [34,35, 36]

DR lieku Lorviqua (lorlatinib) v žiadosti o kategorizáciu lorlatinibu poskytol novšie dáta o jeho účinnosti v porovnaní s tými, ktoré boli zahrnuté v žiadosti. V novších dátach (čas sledovania 36,7 mesiaca) bolo PFS HR 0,28, zatiaľ čo v starších (čas sledovania 18,3 mesiaca) bolo PFS HR 0,27. Došlo teda len k miernemu zlepšeniu. Novšie dáta o OS DR lorlatinibu neposkytol [23].

4.4.3. Metaanalýza od Cochrane Collaboration: porovnanie inhibítorov ALK

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) [47]. 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) [32] a konečné údaje zo štúdie ALEX (Mok et al., 2020) [35]. MA v Cameron et al. (2022) [47] 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 inhibítorov ALK 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) alebo lorlatinibu (CROWN). 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 významný zdroj s určitými limitáciami.

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

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

Zdroj: [47]

4.4.4. Ďalšie zdroje k porovnaniu brigatinibu a lorlatinibu

DR lieku Lorviqua v žiadosti o kategorizáciu lorlatinibu na Slovensku predložil dôkazy o klinickej superiorite lorlatinibu oproti alektinibu (jediný komparátor v čase žiadosti). Lorlatinib vykazoval vyššiu účinnosť v OS (HR, CI), aj PFS (HR, CI) ako alektinib [23].

Zároveň lorlatinib v prvej línii posudzovala kanadská HTA inštitúcia CADTH, ktorá publikovala podrobný klinický report. Podľa zverejnených údajov DR lorlatinibu predložil nepriame porovnanie viacerých možností liečby vrátane lorlatinibu s alektinibom aj brigatinibom. Nepriame porovnanie bolo založené na metóde Bayesian NMA [44].

Vo výsledkoch ukazovateľov PFS a OS vychádzal lorlatinib lepšie ako alektinib aj brigatinib, avšak HR boli číselne nižšie pri brigatinibe (PFS: HR= 0,57, OS: HR =0,79) ako pri alektinibe (PFS: HR= 0,61 , OS: HR = 1,21). Z toho by bolo možné usúdiť, že brigatinib je v účinnosti inferiórny voči lorlatinibu. Zároveň však široké intervaly kredibility v OS pri oboch liečivách prechádzajú cez číslo 1 a naznačujú výraznú neistotu výsledku, čo bol jeden z viacerých dôvodov stanoviska CADTH o nejasnosti rozdielu medzi inhibítormi ALK (Tabuľka 14).

Tabuľka 14: Porovnanie účinnosti lorlatinibu s alektinibom a brigatinibom v hodnotení CADTH

lorlatinib v porovnaní s liečivom:	PFS ITT, FE	OS ITT, FE
alektinib (600 mg)	0,61 (95% CrI: 0,38 – 0,99)	1,21 (95% CrI: 0,63 – 2,35)
brigatinib	0,57 (95% CrI: 0,34 – 0,95)	0,79 (95% CrI: 0,38 – 1,63)

Pozn.: PFS – prežívanie bez progresie, ITT – intention-to-treat, FE – fixné efekty, CrI – interval kredibility

Zdroj: [44]

CADTH zároveň posúdil aj ďalšie publikované metaanalýzy porovnaní účinnosti inhibítorov ALK, ktoré vykazovali nekonzistentné výsledky. CADTH vo svojom hodnotení uviedol, že kvôli neistotám spojeným s hodnotenými nepriamymi porovnaniami nevedel zhodnotiť, či medzi predmetnými inhibítormi existuje rozdiel v účinnosti.

4.4.5. Validita klinických údajov

Interná validita

Jednotlivé štúdie zahrnuté v nepriamych porovnaníach predložených DR: brigatinib vs alektinib

Kvalitu dôkazov v ALTA-1L a ALEX hodnotila NICE-ERG [43], ktorá uviedla, že obe štúdie mali nízke riziko bias vo všetkých doménach skreslenia podľa nástroja Cochrane Risk of Bias [48]. V oboch štúdiách neboli údaje o OS zrelé na konci štúdie v skupine skúmaných liekov.

Nepriame porovnanie brigatinibu a alektinibu poskytnuté DR

NICE-ERG [43] 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.

Porovnateľnosť 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 štúdii 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 štúdii ALTA-1L [32]. 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.

Lorlatinib

CADTH hodnotil validitu štúdie CROWN a identifikoval možný bias spojený s otvoreným dizajnom štúdie a tiež s rozdielnymi typmi následnej liečby v oboch ramenách po progresii na prvej línii [44].

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 štúdii 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 štúdii:

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) [32] 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 bezpečnosť účinky preukázané v skúške v porovnaní s reálnym prostredím.

4.4.6. 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“ [49], ktorá porovnáva tieto dve intervencie, avšak len pre pacientov, ktorí boli predtým liečení krizotinibom (druhá a ďalšia línia).

Neboli identifikované žiadne štúdie, ktoré by porovnávali účinnosť a bezpečnosť brigatinibu a lorlatinibu.

4.4.7. 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.

4.4.8. Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Klinický prínos v zmysle ekvivalencie brigatinibu s alektinibom a lorlatinibom je spojený s neistotou.

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej zľavy z dôvodu neistoty NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v Tabuľka 15. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach. Na základe typov a rozsahu neistoty opísanej v časti 4 považujeme neistotu v klinickom prínose za vysokú a odporúčame zľavu ■ % z ceny oficiálnej úhrady v ZKL za balenie.

Tabuľka 15: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty podľa NIHO	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z oficiálnej úhrady v ZKL
Nízka až mierna	■
Stredná	■
Vysoká	■

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

Na základe odporúčaní NICE, ako aj niektorých prezentovaných výsledkov porovnania **možno očakávať klinický prínos brigatinibu oproti chemoterapii/BSC po liečbe krizotinibom**. Tieto výsledky sú však spojené z vysokou mierou neistoty. Dôkazy o komparatívnej účinnosti a bezpečnosti brigatinibu a lorlatinibu vo vyšších líniiach nie sú k dispozícii.

NIHO odporúča vysokú mieru neistoty premietnuť **do zľavy vo výške ■% z výšky úhrady v ZKL za balenie lieku**.

- Nepriame porovnanie predložené DR prezentovalo výsledky, ktoré naznačujú vyššiu účinnosti brigatinibu oproti chemoterapii a BSC. Tieto výsledky sú však spojené s vysokou mierou neistoty. Najväčší zdroj rizika bias v predloženom nepriamom porovnaní pochádza zo skutočnosti, že všetky zahrnuté údaje v 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 vychádzajúce z dizajnu nepriameho porovnania (metóda unanchored MAIC a NMA na syntézu výsledkov MAIC).
- NICE-ERG odporúča liečbu chemoterapiou čo najdlhšie odďaľovať kvôli vysokej toxicite. Užívanie brigatinibu odporúča ako primárnu voľbu v druhej línii po liečbe krizotinibom. Lorlatinib je potenciálnym komparátorom brigatinibu v tretej a vyššej línii liečby (po krizotinibe). Porovnanie brigatinibu a lorlatinibu v týchto líniiach nie je k dispozícii.

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

Tabuľka 16. Prehľad relevantných klinických štúdií – účinnosť v druhej a vyšších líniiach liečby

NCT	Názov	Intervencia	Komparátor	Status	Počet pacientov	Dátum ukončenia
NCT02094573 [50]	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 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.

5.3.2. Zahnuté klinické štúdie

- Pri pátraní boli identifikované dve relevantné štúdie zamerané na liečivo brigatinib:
 - štúdia fázy 2 ALTA [50] hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť dvoch rôznych dávkovacích režimov brigatinibu,
 - štúdia fázy 2 Study 101 [51] 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 [52] a ALUR [53]. V rámci bezpečnosti nebolo identifikované žiadne porovnanie brigatinibu a BSC.

Tabuľka 17: Prehľad relevantných klinických štúdií – bezpečnosť v druhej a vyšších líniiach liečby

NCT	Názov	Intervencia	Komparátor	Status	Počet pacientov	Dátum ukončenia
NCT02094573	ALTA [50]	Brigatinib	žiadny	ukončená	222 (iba 110 na brigatinibe 90 mg → 180 mg)	27.02.2020
NCT01449461	Study 101 [51]	Brigatinib	žiadny	ukončená	79 (iba 25 s ALK+ NSCLC po liečbe krizotinibom)	18.02.2020
NCT01828112	ASCEND-5 [52]	Ceritinib	chemoterapia (pemetrexed alebo docetaxel)	Aktívny, nie nábor	116 (iba 40 na pemetrexede)	22.02.2024
NCT02604342	ALUR [53]	Alektinib	chemoterapia (pemetrexed alebo docetaxel)	ukončená	34 (iba 9 na pemetrexede)	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 krizotinibom. 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 zaslepenej nezávislej hodnotiacej komisie (PFS-BIRC). V štúdii ALUR bol primárnym ukazovateľom PFS podľa hodnotenia skúšajúceho (PFS-INV) podľa RECIST 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 [54]

- 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 18).

Tabuľka 18: Výsledky v bezpečnosti klinických štúdií ALTA a Study 101

	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 predchošej liečby krizotinibom

Zdroj: [55]

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 19).

Tabuľka 19: 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: [54, 56]

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. Ďalšie zdroje k porovnaniu brigatinibu a chemoterapie/BSC

DR predložil nepriame porovnanie účinnosti brigatinibu s chemoterapiou a BSC, ktoré však nespĺňa kritériá NIHO, keďže je v prípade brigatinibu založená na jednoramennej štúdii ALTA. Dizajn nepriameho porovnania a použité dáta sú zhodné s nepriamym porovnaním hodnotením v časti 5.3.2.

Porovnanie naznačuje vyššiu účinnosť brigatinibu oproti obom komparátorom v ukazovateľoch OS a PFS (Tabuľka 20).

Toto porovnanie posudzoval v hodnotení liečiva brigatinib v druhej línii aj HTA inštitúcia CADTH [56]. CADTH poukázal na viaceré neistoty spojené s dizajnom tohto porovnania, ktoré uvedené v časti 5.4.4.

Tabuľka 20: Výsledky porovnania účinnosti brigatinibu a chemoterapie/BSC v 2+L

ukazovateľ/komparátor	zdroje dát	HR, 95 % CI (brigatinib vs komparátor)
OS		
brigatinib	spojené dáta zo štúdií ALTA and Štúdia 101	-
chemoterapia	spojené štúdie ASCEND-5 and ALUR	0,48 (CI: 0,35 - 0,65)
BSC	Duruisseaux (2017)	0,20 (CI: 0,13 - 0,30)
PFS		
brigatinib	spojené dáta zo štúdií ALTA and Štúdia 101	-
chemoterapia	spojené štúdie ASCEND-5 and ALUR	0,11 (CI: 0,07 - 0,17)
BSC	nereportované	nereportované

Pozn.: OS – celkové prežívanie, PFS – prežívanie bez progresie, HR – hazard ratio, BSC – best supportive care.

Zdroje: [56, 7]

5.4.3. Porovnanie s lorlatinibom

Lorlatinib je ako komparátor pre brigatinib po liečbe krizotinibom relevantný v tretej a vyšších líniiach liečby (viac v časti 3.2.1). DR nepredložil porovnanie brigatinibu s lorlatinibom po liečbe krizotinibom v tretej a vyššej línii a NIHO nenašiel žiadne relevantné porovnanie.

SPC brigatinibu definuje jeho užívanie po krizotinibe, ale nevylučuje užívanie iných ALK TKI v predchádzajúcich líniiach [20]. SPC krizotinibu zároveň indikuje jeho užívanie aj po nešpecifikovanej predchádzajúcej liečbe [57]. Preto je napr. možné, aby pacient užíval v liečbu v poradí: 1) alektinib – 2) krizotinib – 3) brigatinib alebo lorlatinib alebo ceritinib. Krizotinib a ceritinib by však museli byť predpísané vo výnimkovom režime. Takýto postup v liečbe NIHO považuje za možný hoci nepravdepodobný.

NICE-ERG posudzovala vstup lorlatinibu v druhej línii a ako relevantné komparátory uznala kombinovaný režim s atezolizumabom a chemoterapiu vo vyšších líniiach. Brigatinib odporúčala zaradiť iba v druhej línii pre pacientov, ktorí začali liečbu krizotinibom⁵⁸. Keďže krizotinib ako ALK TKI prvej generácie má byť postupne nahradený ALK TKI druhej generácie v prvej línii, NICE-ERG predpokladá, že populácia pacientov liečených krizotinibom a následne brigatinibom je už v súčasnosti malá a bude sa ďalej znižovať.

Tabuľka 21: Odporúčaná líniovosť liečby podľa NICE-ERG

Línia	Pacienti začínajúci na inhibítoroch ALK 2.generácie	Pacienti začínajúci na krizotinibe
Prvá línia	alektinib, brigatinib, ceritinib	krizotinib
Druhá línia	lorlatinib	brigatinib
Vyššie línie	chemoterapia (odďalovanie tejto možnosti z dôvodu toxicity)	chemoterapia
	BSC	BSC

Zdroj: [58]

5.4.4. Validita klinických dát

Interná validita

Štúdia ALTA

NICE-ERG v hodnotení žiadosti uviedlo, že najväčším zdrojom rizika bias v štúdii ALTA je chýbajúci komparátor v štúdii. 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 [59] 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 [56] 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 štúdii 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 zahrnulo 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 štúdii 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 štúdii. 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.

5.4.5. 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“ [49], ktorá porovnáva tieto dve intervencie, avšak len pre pacientov, ktorí boli predtým liečení krizotinibom (druhá a ďalšia línia).

5.4.6. 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 odchyľovalo 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.

5.4.7. Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Klinický prínos v zmysle ekvivalencie brigatinibu s chemoterapiou, BSC a lorlatinibom je spojený s neistotou.

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v Tabuľka 22. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach. Na základe typov a rozsahu neistoty opísanej v časti 5 považujeme neistotu v klinickom prínose za vysokú a odporúčame zľavu ■% z ceny oficiálnej úhrady v ZKL za balenie.

Tabuľka 22: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty podľa NIHO	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z oficiálnej úhrady v ZKL
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	■
Vysoká	■

6. Hodnotenie nákladovej efektívnosti – prvá línia liečby

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 hodnotenia nákladovej efektívnosti

Na základe hodnotenia klinického prínosu NIHO uznal opodstatnenosť voľby analýzy minimalizácie nákladov (CMA), ktorá predpokladá ekvivalenciu v účinnosti brigatinibu a alektinibu/lorlatinibu za podmienky premietnutia vysokej neistoty prínosu do zľavy z úhrady za liek.

Z CMA vyplýva, že brigatinib v porovnaní s alektinibom šetrí náklady v základnom scenári DR vo výške ■■■■■ eur a v scenári preferovanom NIHO vo výške 19,2-tisíc eur za celý priebeh liečby pacienta. Scenáre odrážali možné rozdiely v intenzite dávky liečiv.

NIHO z dostupných zdrojov pripravil CMA brigatinibu a lorlatinibu. Preferovaný scenár intenzity dávky liečiv implikuje zvýšené náklady brigatinibu na liečbu ALK+NSCLC oproti lorlatinibu vo výške 6,2-tisíc eur za celý priebeh liečby pacienta.

Na základe týchto výsledkov a neistoty spojennej s posúdením nákladovej efektívnosti voči lorlatinibu odporúča NIHO zľavu z výšky úhrady za balenie lieku, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, a to vo výške ■■■■%. NIHO navrhuje kombinovať túto zľavu so zľavou odporúčanou na základe neistôt v klinickom prínose, a teda výslednú zľavu určiť ako ■■■% z výšky úhrady na balenie v ZKL (bez ohľadu na silu lieku).

6.2. Hodnotenie vstupov a fungovania prezentovaného farmakoeconomického modelu (E0012, E0013) – porovnanie brigatinibu s alektinibom [7]

V žiadosti poskytol DR tri verzie analýz nákladovej efektívnosti:

- Analýzu užitočnosti nákladov (z angl. cost-effectiveness analysis/cost-utility analysis, CEA/CUA)
- Analýzu minimalizácie nákladov (z angl. cost-minimisation, CMA)

V žiadosti DR poskytol tieto analýzy len informatívne, pretože podľa jeho výpočtov je počet pacientov s ALK+ NSCLC vhodných na liečbu brigatinibom podľa registrovanej indikácie v SR nižší ako 1: 50 000 (liek na zriedkavé ochorenia). Z tohto dôvodu podľa zákona č. 363/2011 Z.z. liek Alunbrig na Slovensku nemusel spĺňať podmienku nákladovej efektívnosti do 08/2022. Od 1.8.2022 je NIHO povinný hodnotiť nákladovú efektívnosť aj u takýchto liekov na zriedkavé ochorenia.

V Anglicku aj na Slovensku DR predložil analýzu nákladovej efektívnosti (CEA/CUA)^q 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.) [29]. Na rozdiel od metódy unanchored MAIC, výsledky anchored MAIC naznačujú vyššiu klinickú účinnosť alektinibu oproti brigatinibu v OS. V tomto prípade nákladová 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^r. 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 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 [29].

Tieto aspekty vytvárajú pri predmetnej žiadosti na Slovensku špecifickú situáciu, keď sa nevyžaduje nákladová efektívnosť brigatinibu, ale ak 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 najnovšie (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 u pacientov s mozgovými metastázami. **Z týchto dôvodov a na základe aktualizovanej analýzy klinického prínosu (časť 4) NIHO akceptuje ako vhodný model nákladovej efektívnosti analýzu minimalizácie nákladov (CMA).**

6.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – pred progresiou, po progresii v CNS, po progresii mimo CNS a smrť. Dĺžka jedného cyklu je 4 týždne. Presuny medzi stavmi sú dané PFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie ALTA-1L pri 25 mesačnom sledovaní. Porovnanie s komparátorom alektinib (ktorý nebol súčasťou štúdie) je vytvorené pomocou naviazania HR OS, HR PFS a HR CNS-PFS hodnôt na krivku brigatinibu. Hodnoty HR boli získané cez MAIC porovnanie.

V prípade CMA sú hodnoty HR rovné 1. Model je v tomto prípade založený na jednoduchom porovnaní nákladov na lieky, ich administráciu, následnú liečbu, liečbu týkajúcu sa rôznych zdravotných stavov a nežiadúce účinky.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

NIHO akceptuje predložený typ ekonomického modelu pre účely CMA.

6.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

^q CUA v žiadosti v SR je ekvivalentná CEA v žiadosti v Anglicku.

^r Zákon č. 363/2011 Z.z.

Za priemerný počiatočný vek model predpokladá 58,55 roka a pracuje s podielom mužov 45 % a plochou povrchu tela o veľkosti 1,77 m² (prebrané zo štúdie ALTA-1L). Zvolený bol časový horizont 30 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

NIHO akceptuje predložené údaje.

6.2.3. Údaje o klinickom prínose a jeho projektovaní

CMA je založená na predpoklade, že účinnosť brigatinibu a alektinibu sú rovnaké. Podľa DR 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 akceptuje tento predpoklad s vysokou mierou neistoty, ktorý je potrebné kompenzovať zľavou z úhrady za balenie lieku (viac v časti 5).

- V zmysle ekvivalencie v účinnosti model používa HR hodnoty OS, PFS a CNS-PFS rovné 1.
- V rámci bezpečnosti model používa frekvenciu nežiadúcich účinkov 3-4. stupňa, ktoré sa v štúdiách ALTA-1L a ALEX vyskytli u viac ako 3 % pacientov s inkrementom disutility podľa štúdie ALTA-1L.
- Model používa rovnaké hodnoty utilít pre zdravotné stavy v prípade brigatinibu a alektinibu.
- Pri OS aj PFS DR používa parametrizáciu dát brigatinibu a alektinibu pomocou exponenciálnej funkcie. Výber funkcie nemá v prípade CMA dopad na výsledok porovnania.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

NIHO akceptuje predložené údaje.

6.2.4. Náklady

Náklady na lieky

Pri brigatinibe DR vychádzal z navrhovanej úhrady za balenie 28 x 180 mg vo výške 4 282 eur. DR nezohľadňoval náklady za balenia s nižšou silou lieku, ktoré tiež žiada kategorizovať (28 x 30 mg a 28 x 180 mg). DR tieto balenia uvádza pre prípad potreby zníženia dávky brigatinibu. Zároveň v prepočte na štandardnú dávku liečiva sú balenia s nižšou silou lieku drahšie (viac v časti 7.3.2).

Pri alektinibe použil DR náklady na balenie zo ZKL, vo výške 5004 eur za balenie (4x56) x 150 mg [60].

DR zohľadňuje znižovanie dávok brigatinibu v štúdiu ALTA-1L tak, že v modeli pomerovo znižuje intenzitu dávky brigatinibu zo 100 % na 86 %, avšak ďalej používa jednotnú cenu za balenie 4 282 eur. DR zohľadňuje znižovanie dávok alektinibu na úroveň 95,6 % podľa žiadosti alektinibu v Anglicku [43].

DR počíta s nulovými nákladmi na administráciu oboch liečiv, keďže ide o perorálne podávanie tabliet v domácom prostredí.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje akceptujeme, vidíme však aj potenciálnu neistotu:

- Predpoklad DR o určení podielu pacientov, ktorí budú vyžadovať zníženie dávky podľa štúdie ALTA-1L môže byť sporný. Podľa Camidge et al. (2020) [32] 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.
- NICE-ERG nastavenie znižovania intenzity dávky nerozporuje [43].
- CADTH na základe klinickej praxe odporúča začiatočnú dávku (z angl. loading dose) brigatinibu zvýšiť na 100% a intenzitu dávky alektinibu znížiť na 85% [44].
- Model ponúka možnosť zvoliť verziu bez úpravy intenzity dávky pre všetky liečivá. NIHO posúdil 4 scenáre nastavenia intenzity dávky: A) scenár podľa DR, B) scenár podľa CADTH (začiatočná dávka brigatinibu nebola upravená z dôvodu technickej náročnosti a pravdepodobného minimálneho dopadu na výsledok) –

preferovaný NIHO, C) scenár 100 % dávky oboch liečiv, D) „krajný“ scenár, kde má brigatinib najvyššiu a alektinib najnižšiu spomínanú intenzitu dávky. Zhrnutie výsledkov je nižšie v Tabuľka 23.

Ostatné náklady

Brigatinib a alektinib sa užívajú do progresie ochorenia. Po progresii DR predpokladá užívanie chemoterapie (pemetrexed+cisplatina/pemetrexed samostatne), ako cenu použil platnú úhradu za pemetrexed zo ZKL.

Pre výpočet nákladov na zdravotnú starostlivosť (ambulantné návštevy, hospitalizácie, SVLZ^s), rovnako ako aj nežiadúce udalosti DR používa údaje uvedené v štúdiu spoločnosti PharmIn z roku 2020, ktoré použili jednotkové ceny od NCZI [61].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme. V postupe DR sme zistili len nedostatky, ktoré by nemali relevantný vplyv na výsledok:

- Jednotkové ceny výkonov by sme odporúčali aktualizovať na najnovšie dostupné údaje v čase podania žiadosti a ako jeden z hlavných zdrojov odporúčame Databázu jednotkových nákladov MZ SR [62]. V prípade ekvivalencie liečby (aj tej následnej) u oboch liečiv by však úprava jednotkových nákladov nemala ovplyvniť výsledný rozdiel celkových nákladov.
- Zároveň DR v rozbere nepočítal s použitím lorlatinibu v druhej línii liečby. Po rozhodnutí o kategorizácii lorlatinibu z 07/2022 je lorlatinib relevantný v druhej línii po liečbe alektinibom, ale nie brigatinibom. Keďže liečba lorlatinibom je drahšia ako liečba chemoterapiou, je možné predpokladať, že vplyv lorlatinibu výraznejšie narastú náklady pre alektinib, čo môže znamenať vyššiu úsporu v prospech brigatinibu (pri nezohľadnení klinického prínosu lorlatinibu oproti chemoterapii).

Scenáre podľa intenzity dávky liečiv a návrh zľavy:

Pri zohľadnení scenárov intenzity dávky (zadeinované vyššie v časti Náklady na lieky) a nákladov na liečbu nežiadúcich účinkov vo výsledku CMA brigatinib šetrí náklady vo všetkých scenároch, okrem scenára D s krajnými hodnotami (Tabuľka 23). Scenár D považuje NIHO za málo pravdepodobný a zároveň potrebná zľava brigatinibu, ktorá by šetrila zdroje, je relatívne nízka. **Na základe výsledkov CMA brigatinibu voči alektinibu NIHO nepovažuje za potrebné žiadať zľavu z úhrady brigatinibu.**

Tabuľka 23: Výsledok CMA: Scenáre intenzity dávky: brigatinib vs. alektinib

Scenár	Náklady na lieky + NÚ, v eur		Rozdiel nákladov, v eur	Výsledok CMA	Potreba zľavy z brigatinibu
	Brigatinib (náklady/28 dní liečby: 4 282 eur)	Alektinib (náklady/28 dní liečby: 5 004 eur)			
A: Voľba DR lieku Alunbrig: brigatinib 85,51%, alektinib 95,6%				brigatinib je šetriaci	%
B: CADTH: brigatinib 85,51%, alektinib 85% - preferovaný NIHO			-19 192	brigatinib je šetriaci	%
C: Bez úpravy: 100 % pre obe liečivá				brigatinib je šetriaci	%
D: Krajný: brigatinib 100%, alektinib 85%				brigatinib je nákladnejší	%

Pozn.: NÚ - nežiadúce účinky, DR - držiteľ registrácie, CMA - analýza minimalizácie nákladov.

Zdroj: [7, 23, 44], výpočty NIHO

^s Spoločné vyšetrovacie a liečebné zložky

6.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

6.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Výsledky analýzy užitočnosti nákladov sú uvedené v Tabuľka 24. V základnom scenári prináša brigatinib voči alektinibu úsporu vo výške 36 439 eur.

Tabuľka 24: Výsledok CMA - diskontované prínosy a náklady liečby brigatinibom a alektinibom, celoživotný časový horizont na 1 pacienta

	Brigatinib	Alektinib	Rozdiel
QALY spolu	3,47	3,47	0
Náklady spolu, v eur			
Lieky, v eur			
NÚ, v eur			
Ostatná starostlivosť, v eur			

Pozn.: QALY – roky života upravené o kvalitu života, NÚ – nežiadúce účinky.

Zdroj: [7]

Stanovisko NIHO:

Výsledok CMA považuje NIHO za akceptovateľný. Je možné predpokladať, že potenciálne úpravy, ktoré by sme navrhli (scenár bez úpravy intenzity dávky, aktualizácia nákladov na výkony a zahrnutie lorlatinibu do následnej liečby po alektinibe) by zmenili výšku úspory; brigatinib by však mal stále šetriaci vplyv.

6.4. Porovnanie nákladovej efektívnosti brigatinibu a lorlatinibu

Porovnanie nákladovej efektívnosti brigatinibu a lorlatinibu nemá NIHO k dispozícii. V hodnotení klinického prínosu NIHO akceptuje ekvivalenciu brigatinibu a lorlatinibu s vysokou mierou neistoty (časť 5), preto by rovnako ako pri alektinibe akceptoval pre hodnotenie nákladovej efektívnosti CMA.

V prípade brigatinibu a lorlatinibu by mal rozdiel v nákladoch vychádzať z:

- Rozdielu medzi nákladmi na lieky a ich podanie
- Odlišného typu a trvania následnej liečby
- Odlišných nežiadúcich účinkov

Náklady na lieky

V rozhodnutí o kategorizácii liečiva lorlatinib rozhodlo MZ SR aj o úhrade z VZP. Balenie lorlatinibu obsahuje 30 tabliet na 30 dní, čo je o 2 dni menej ako obsahuje balenie brigatinibu. Pri prepočte na 28 dní je lorlatinib lacnejší ako brigatinib (v prípade balenie s odporúčanou dennou dávkou 100 mg).

Tabuľka 25: Úhrada za balenie lorlatinibu a brigatinibu

Balenie	Úhrada/balenie, v eur	úhrada/28 dní, v eur
lorlatinib 30x 100 mg (odporúčaná denná dávka)	4 358	4 068
lorlatinib 90x 25 mg	3 840	3 584
brigatinib 28 x 180 mg (odporúčaná denná dávka)	4 282	4 282

Zdroj: [7,60]

Stanovisko NIHO:

Aj v prípade lorlatinibu možno uvažovať o znížení intenzity dávky:

- CADTH na základe klinickej praxe odporúča intenzitu dávky lorlatinibu znížiť na 85% (rovnako ako pri alektinibe) [44]
- DR lieku Lorviqua v žiadosti uvádza intenzitu dávky lorlatinibu podľa štúdie CROWN ■■■% [23]
- NIHO posúdil 4 scenáre nastavenia intenzity dávky: A) scenár podľa DR, B) scenár podľa CADTH (začiatočná dávka brigatinibu nebola upravená z dôvodu technickej náročnosti a pravdepodobného minimálneho dopadu na výsledok) – preferovaný NIHO, C) scenár 100 % dávky oboch liečiv, D) scenár, kde má brigatinib najvyššiu a lorlatinib najnižšiu spomínanú intenzitu dávky. Zhrnutie výsledkov je nižšie v Tabuľka 26.

Náklady na následnú liečbu

Po oboch liečivách je možné predpokladať liečbu chemoterapiou/BSC, náklady na následnú liečbu možno považovať za ekvivalentné.

Náklady na nežiadúce účinky

Náklady na nežiadúce účinky by mohli byť o niečo vyššie pri lorlatinibe ako brigatinibe podľa výsledkov klinických štúdií (časť 5.3.3.). Údaje v ekonomickom modeli lorlatinibu of DR lieku Lorviqua naznačujú ■■■-násobne vyššie náklady na NÚ lorlatinibu než brigatinibu za liečbu. V prípade prenosu na dáta v modeli brigatinibu by išlo o celkové náklady na NÚ lorlatinibu ■■■ eur a rozdiel medzi liečivami vo výške ■■■ eur v prospech brigatinibu. Tento výpočet môže nadhodnocovať náklady lorlatinibu, keďže neberie do úvahy rôznu účinnosť oboch liečiv v modeli lorlatinibu). Toto nadhodnotenie potenciálne znižuje inkrement nákladov v prospech brigatinibu, NIHO však predpokladá, že dopad na výsledok by bol minimálny.

Scenáre podľa NIHO a návrh zľavy:

Pri zohľadnení scenárov intenzity dávky (zadefinované vyššie v časti Náklady na lieky) a nákladov na liečbu nežiadúcich účinkov vo výsledku CMA brigatinib

- šetrí náklady v scenári s intenzitou dávky lorlatinibu podľa DR lieku Lorviqua
- vedie k nákladnejšej liečbe v ostatných posudzovaných scenároch v porovnaní s lorlatinibom (Tabuľka 26)

Vzhľadom na výsledky týchto scenárov a neistoty spojené s aproximáciami NIHO v CMA v dôsledku chýbajúceho modelu porovnávajúceho brigatinib s lorlatinibom od DR brigatinibu **odporúča NIHO podľa preferovaného scenára zľavu z úhrady v ZKL za balenie brigatinibu, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., a to vo výške ■■■%.**

Tabuľka 26: Výsledok CMA: Scenáre intenzity dávky: brigatinib vs lorlatinib

Scenár	Náklady na lieky + NÚ, v eur		Rozdiel nákladov, v eur	Pomer nákladov	Potreba zľavy z brigatinibu	Brigatinib po zľave/28 dní liečby
	Brigatinib (náklady/28 dní liečby: 4 282 eur)	Lorlatinib (náklady/28 dní liečby: 5 004 eur)				
A: Voľba DR lorlatinibu (brigatinib 85,51%, lorlatinib ■■■)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
*B: CADTH: brigatinib 85,51%, lorlatinib 85% - preferovaný NIHO	■■■	■■■	6 237	■■■	■■■	■■■
C: Bez úpravy (100 % RDI pre obe liečivá)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
D: krajný (brigatinib 100%, lorlatinib 85%)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Pozn.: NÚ - nežiadúce účinky, DR - držiteľ registrácie, CMA - analýza minimalizácie nákladov

Zdroj: [7, 23, 44], výpočty NIHO

7. Hodnotenie dopadu na rozpočet – prvá línia liečby [7]

7.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

DR v základnom scenári uvádza v treťom roku sumárnu úhradu vo výške 2,1 mil. eur a čistú úsporu v rozpočte vo výške 0,81-tisíc eur. NIHO vo svojom scenári aplikuje nižšiu penetráciu trhu po vstupe nového komparátora (lorlatinib) a navrhovanú celkovú zľavu z výšky úhrady za balenie v ZKL. Ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava ■■■%, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhaduje NIHO v treťom roku sumárnu úhradu VZP za Alunbrig vo výške ■■■ eur a čistý dopad na rozpočet vo výške ■■■ eur. NIHO odporúča zľavu skombinovať so zľavou ■■■% odrážajúcej neistotu spojenú s klinickým prínosom. V prípade celkovej zľavy ■■■% odhaduje NIHO v treťom roku sumárnu úhradu VZP za Alunbrig vo výške ■■■ eur a čistý dopad na rozpočet vo výške ■■■ eur.

Tento odhad je spojený s neistotou vzhľadom na predpoklad prevzatia časti trhu alektinibu a nie lorlatinibu, odhad penetrácie trhu, predpisovanie ďalších liečiv vo výnimkovom režime (napr. ceritinibu, krizotinibu), epidemiologické odhady a pod.

7.2. Základný scenár predložený DR

7.2.1. Hodnotenie predloženej analýzy dopadu na rozpočet (G0007)

Toto hodnotenie sa zameriava na dopad na rozpočet pre pacientov v prvej línii liečby. Do úvahy sa berie navrhovaná výška úhrad za balenia brigatinibu a alektinibu. Keďže DR nepredložil podrobnú analýzu dopadu na rozpočet, nebolo možné aplikovať scenáre, v ktorých by brigatinibom bol nahradený lorlatinib.

Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR a výsledky dopadu na rozpočet

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-1L 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.

DR založil 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 27.

Tabuľka 27: Odhadovaný počet pacientov užívajúcich brigatinib a dopad na rozpočet

Scenár bez liečiva brigatinib	2022*	2 023	2 024	2 025	2 026	2 027
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
Náklady spolu, v eur	124 802	1 123 219	2 267 267	3 000 450	3 052 450	3 109 651
Scenár s liečivom brigatinib	2022**	2 023	2 024	2 025	2 026	2 027
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
Náklady spolu, v eur	115 081	897 722	1 728 292	2 187 693	2 221 200	2 262 148
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]

7.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

7.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

NIHO predložený dopad na rozpočet neakceptuje.

V pôvodnej verzii tohto hodnotenia NIHO akceptoval 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. Ak by sa ročná incidencia držala na 38 pacientoch, vývoj počtu začínajúcich pacientov na brigatinibe by sa v priemere držal na 50% podielu trhu. To je v súlade s predpokladom v žiadosti o kategorizáciu brigatinibu, ktorá bola prijatá v Českej republike [28]. Z tohto dôvodu, ako aj z dôvodu obmedzeného času NIHO pôvodne považoval odhadovaný počet pacientov za primeraný.

Po vstupe lorlatinibu do kategorizácie je však namieste predpokladať, že trh pre brigatinib sa zmenší. DR lorlatinibu vo svojej žiadosti uvádza predpokladané počty pacientov, ktoré naznačujú penetráciu trhu približne 30%. CADTH vo svojom hodnotení odhadol podiely liečiv v treťom roku po zavedení lorlatinibu na alektinib 40%, lorlatinib 30%, brigatinib 30% [44].

V hodnotení brigatinibu v prvej línii NIHO odporúča zľavu z úhrady za balenie brigatinibu vyplývajúcu z a) hodnotenia klinického prínosu: zľava ■% (zohľadnenie neistoty pri predpoklade ekvivalencie účinnosti brigatinibu a komparátorov), a b) hodnotenia farmako-ekonomického rozboru: zľava ■%, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. (najmä na základe úpravy scenárov intenzity dávky).

NIHO odporúča tieto zľavy kombinovať a určiť celkovú zľavu vo výške ■%. Zľava ■% sa týka všetkých balení bez ohľadu na silu lieku v tablete.

7.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

NIHO predpokladá penetráciu trhu brigatinibom z 50% na 30% a možnosť vstúpiť do kategorizácie najskôr k 1.1.2023. Pri zľave z úhrady za balenie, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. vo výške ■%, v treťom roku predpokladá NIHO náklady na brigatinib vo výške ■ eur a úsporu v rozpočte ■ eur.

NIHO v preferovanom scenári predpokladá zníženie penetrácie trhu brigatinibom z 50% na 30% a zároveň zľavu z úhrady za balenie vo výške ■%. Zároveň kvôli odstupu času od podania žiadosti a možnosti vstúpiť do kategorizácie

najskôr k 1.1.2023. V treťom roku predpokladá NIHO náklady na brigatinib vo výške [redacted] eur a úsporu v rozpočte [redacted] eur.

NIHO pracoval s predpokladom, že by brigatinib nahradil len pacientov liečených alektinibom. Ide o konzervatívny scenár, keďže náklady na alektinib za cyklus sú vyššie ako lorlatinibu (pri scenári 85% intenzity dávky). V prípade nahradenia časti trhu s lorlatinibom by úspora v rozpočte by bola pravdepodobne nižšia.

Tabuľka 28: Odhadovaný počet pacientov užívajúcich brigatinib a dopad na rozpočet

Obdobie	2022*	2023	2024	2025	2026	2027
Scenár DR: 50% podiel trhu, bez zľavy						
Scenár bez liečiva brigatinib						
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
Spolu počet pacientov	9	27	45	65	49	34
Náklady spolu, v eur	124 802	1 123 219	2 267 267	3 000 450	3 052 450	3 109 651
Scenár s liečivom brigatinib						
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
Spolu počet pacientov	10	28	46	64	46	29
Náklady spolu, v eur	115 081	897 722	1 728 292	2 187 693	2 221 200	2 262 148
Rozdiel, v eur	-9 721	-225 497	-538 975	-812 757	-831 250	-847 503
Scenár NIHO: 30% podiel trhu + zľava						
Spolu počet pacientov	0	17	28	38	28	17
Náklady spolu alektinib, 30 % podiel trhu, v eur	0	673 931	1 360 360	1 800 270	1 831 470	1 865 791
Náklady spolu brigatinib, 30 podiel trhu, v eur	0	538 633	1 036 975	1 312 616	1 332 720	1 357 289
Náklady spolu brigatinib, 30% podiel trhu + zľava [redacted]%, v eur	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Náklady spolu brigatinib, 30% podiel trhu + zľava [redacted] % ([redacted] % + [redacted] %), v eur	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rozdiel v eur, 30 % podiel trhu	0	-135 298	-323 385	-487 654	-498 750	-508 502
Rozdiel v eur, 30% podiel trhu + zľava [redacted] %	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rozdiel v eur, 30% podiel trhu + zľava [redacted] % ([redacted] % + [redacted] %), v eur	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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], výpočty NIHO

DR zároveň predložil sumu úhrad za balenia liečiva, na ktorú NIHO rovnako aplikuje znížený podiel na trhu aj odporúčanú zľavu (Tabuľka 29).

Tabuľka 29: Suma úhrad za balenia od zaradenia do ZKL, v eur

Scenár/obdobie	0-12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Scenár DR: 50% podiel trhu, bez zľavy	618 990	1 458 034	2 117 120
Scenár NIHO: 30% podiel trhu + zľava ■■■ %	■■■	■■■	■■■
Scenár NIHO: 30% podiel trhu + zľava ■■■ % (■■■ % + ■■■ %)	■■■	■■■	■■■

Pozn.: Sumy sa odlišujú od súm v dopade na rozpočet zrejme kvôli rôznej nábehovej krivke pacientov, ktorú nemal NIHO k dispozícii.

Zdroj: [7], výpočty NIHO

NIHO odporúča aplikovať zľavu ■■■ % na balenie a na všetky typy balenia bez ohľadu na silu lieku. Odporúčané výsledné úhrady za balenie v ZKL sú v Tabuľka 30. **NIHO odporúča zľavu neaplikovať ako maximálny limit sumy úhrad za určené obdobie.** Takýto limit je závislý od spotreby lieku, ktorá je spojená s výraznou neistotou vzhľadom na penetráciu trhu, predpisovanie iných komparátorov vo výnimkovom režime (napr. ceritinibu, krizotinibu), epidemiologické odhady a pod.

Tabuľka 30: Úhrada za balenie lieku brigatinib, návrh DR a NIHO

Balenie - počet tabliet x sila	úhrada v ZKL, v eur		
	žiadost' DR	zľava ■■■ %	odporúčanie NIHO (zľava ■■■ %)
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	■■■	■■■

Pozn.: ZKL – zoznam kategorizovaných liekov, DR – držiteľ registrácie

Zdroj: [7], výpočty NIHO

DR navrhuje maximálnu výšku úhrady z VZP, ktorá sa medzi baleniami s rôznou silou lieku líši v prepočte na ŠDL. Balenia so silou lieku 90 mg a 30 mg v tablete sú drahšie ako balenie so silou lieku 180 mg (odporúčaná denná dávka). Pri kombinácii tabliet s nižšou silou lieku pre dosiahnutie odporúčanej dávky by mohlo dôjsť k zbytočnému uhrádzaniu drahších balení (Tabuľka 31).

Aby sa zamedzilo plytvaniu zdrojov z VZP, NIHO navrhuje jednu z nasledovných možností:

- Zadeinovať indikačné obmedzenie, ktoré umožní lekárom pri predpisovaní kombinovať tablety s nižšou silou lieku pre dosiahnutie stanovenej dennej dávky liečiva iba vtedy, ak balenie so silou lieku v jednej tablete zodpovedajúcou stanovenou dennou dávkou liečiva nie je hrazené z VZP.
- Určiť dodatočnú zľavu pre balenia, ktoré sú predmetom žiadosti, v takej výške, aby sa úhrada za ŠDL za všetky balenia rovnala úhrade za ŠDL najlacnejšieho balenia. V tomto prípade by nebolo potrebné indikačné obmedzenie v kombinovaní síl liečiva v lieku.

Tabuľka 31: Úhrada za 28 dní liečby a dávke 180 mg denne - kombinácie tabliet s rôznou silou lieku

sila lieku v tablete v balení	úhrada za balenie podľa DR (28 tabliet), v eur	úhrada za ŠDL (180 mg), v eur	úhrada za 28 dní, ak predpísaná denná dávka = 180 mg, v eur	rozdiel v úhrade za 28 dní pri dávke 180 mg denne a úhrade za balenie 180 mg, v eur	počet tabliet pre dosiahnutie dávky 180 mg denne
180 mg	4 282	153	4 282	0	1
90 mg	2 461	176	4 922	639	2
30 mg	794	170	4 765	482	6

Pozn.: analogicky platí tento princíp aj po uplatnení zľavy podľa NIHO.

Zdroj: [7], prepočty NIHO

8. Hodnotenie nákladovej efektívnosti – liečba brigatinibom po predošlej liečbe krizotinibom (druhá a vyššie línie liečby) [7]

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?

8.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

Vo farmakoekonomickom modeli vykazuje brigatinib prínos voči komparátorom chemoterapia (+1,3 QALY) a BSC (+2,0 QALY). Kategorizovanie lieku Alunbrig by predstavovalo pokrok v liečbe pacientov po predchádzajúcej liečbe krizotinibom v druhej línii, v tretej a vyššej línii chýba porovnanie s novým komparátorom lorlatinibom. Brigatinib pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. Brigatinib dosahuje ICUR vo výške ■■■-tisíc eur /QALY v porovnaní s chemoterapiou a ■■■-tisíc eur/ QALY v porovnaní s BSC, pričom prahová hodnota je 50,6-tisíc eur/ QALY.

Aby brigatinib bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie v sile 180 mg môže byť maximálne vo výške ■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 4 282 eur.

Z dôvodu vysokej miery neistoty pri odhadovaní klinického prínosu, odporúčame požadovať od DR celkovú zľavu aspoň vo výške ■■■% pri každom type balenia, čo zodpovedá maximálnej úhrade vo výške ■■■ eur za balenie v sile 180 mg.

8.2. Hodnotenie vstupov a fungovania prezentovaného farmakoekonomického modelu (E0012, E0013)

V žiadosti poskytol DR analýzu užitočnosti nákladov (z angl. cost-utility analysis, CUA) a porovnával brigatinib v druhej línii s chemoterapiou a BSC. Porovnanie s lorlatinibom v tretej a vyššej línii nemá NIHO k dispozícii, avšak takýto scenár liečby považujeme za málo pravdepodobný.

Prvá verzia NIHO hodnotenia brigatinibu bola publikovaná ešte v čase, keď sa na brigatinib nevzťahovala povinnosť splniť akúkoľvek prahovú hodnotu pri nákladovej efektívnosti. NIHO sa preto k nákladovej efektívnosti brigatinibu pôvodne nevyjadrovalo. NIHO z časových a kapacitných dôvodov nemá priestor pri aktualizácii hodnotenia pridať farmako-ekonomické hodnotenie v plnom rozsahu, nižšie preto prezentujeme mierne skrátené hodnotenie.

8.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – pred progresiou, po progresii a smrť. Dĺžka jedného cyklu je 4 týždne. Presuny medzi stavmi sú dané PFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie ALTA pri 17-mesačnom sledovaní.

8.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatočný vek model predpokladá 54,8 roka a pracuje s podielom mužov 38 % (prebrané zo štúdie ALTA). Bol zvolený celoživotný časový horizont a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady.

8.2.3. Údaje o klinickom prínose a jeho projektovaní

DR použil klinické parametre zo štúdií ALTA a Štúdia 101 pre krivky brigatinibu a komparátorov, na krivku brigatinibu naviazal HR OS a HR PFS pre chemoterapiu a BSC z MAIC porovnaní. Pre chýbajúce údaje pre HR PFS v komparátore BSC použil rovnakú hodnotu ako HR OS (Tabuľka 32). Údaje o nežiadúcich účinkoch brigatinibu boli prebraté zo štúdie ALTA. Údaje o kvalite života boli prevzaté zo štúdie ALTA, následne boli regresnou analýzou odhadnuté utility pre rôzne zdravotné stavy použité v modeli.

Pri OS a PFS DR v základnom scenári používa parametrizáciu dát brigatinibu pomocou Gompertzovej funkcie, v ramene brigatinibu a na aproximáciu ukazovateľa ToT sa použila parametrická funkcia gamma. Podľa kritérií AIC a BIC vychádza Gompertzová funkcia ako 5. najpriaznivejšia. Svoju voľbu DR bližšie nevysvetlil.

Tabuľka 32: Výsledky porovnania účinnosti brigatinibu a chemoterapie/BSC v 2+L

ukazovateľ/komparátor	zdroje dát	Komparátor vs brigatinib
OS		
brigatinib	spojené dáta zo štúdií ALTA and Štúdia 101	-
Chemoterapia	spojené štúdie ASCEND-5 and ALUR	2,08
BSC	všetky štúdie	5,08
PFS		
brigatinib	spojené dáta zo štúdií ALTA and Štúdia 101	-
Chemoterapia	spojené štúdie ASCEND-5 and ALUR	8,83
BSC	Hong et al. (2017)	5,08

Pozn.: NIHO nevedel identifikovať zdroje pre BSC uvedené v žiadosti. OS – celkové prežívanie, PFS -prežívanie bez progresie, BSC – best supportive care.

Zdroj: [7]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie neakceptujeme, model sme upravili. Vzhľadom na najnižšie hodnoty AIC/BIC kritérií a klinickú plauzabilitu preferujeme použitie exponenciálnej parametrizácie pre OS a PFS a gamma pri zotrvaní na liečbe. Pri PFS preferujeme použitie dát od nezávislej hodnotiacej komisie (z angl. independent review committee, IRC). Z pohľadu limitácie prežívania údajmi o všeobecnej mortalite, preferujeme použitie slovenských dát, táto zmena však nemá vplyv na výsledok. Uvedené zmeny celkovo zlepšujú výsledný ICUR brigatinibu v porovnaní so základným scenárom o 18,3-tisíc eur / 1 QALY v porovnaní s chemoterapiou. NIHO akceptuje použité utility, model v sebe zahŕňa aj dekrement utilít z dôvodu zvyšujúceho sa veku.

8.2.4. Náklady

Model pracuje s nákladmi na pemetrexed podľa údajov zo ZKL k 1.2.2022, zahŕňa náklady na monitoring pacienta, nežiadúce účinky a následnú liečbu a terminálne štádium ochorenia. Náklady na zdravotné stavy boli prevzaté

z publikovaného FER pre pembrolizumab v indikácii NSCLC. Náklady na NÚ boli prevzaté z doteraz publikovaných FER respektíve boli aplikované náklady za relevantné ukončené hospitalizácie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie akceptujeme, náklady na pemetrexed sú aktuálne aj v ZKL k 09/2022.

8.2.5. Analýza senzitivity

DR predložil analýzu senzitivity s hodnotami +/- 30% pre porovnanie s chemoterapiou a s BSC (Tabuľka 33).

Tabuľka 33: Analýza citlivosti a analýza scenárov prezentovaná DR

Parameter	rozdiel v nákladoch, v eur	rozdiel v QALY	ICUR (eur/QALY)
Brigatinib vs Chemoterapia			
Základný scenár	■	1,1	■
Úhrada Alunbrig + 30%	■	1,1	■
Úhrada Alunbrig - 30%	■	1,1	■
HR OS Alunbrig vs. chemo + 30%	■	1,34	■
HR OS Alunbrig vs. chemo - 30%	■	0,7	■
HR PFS Alunbrig vs. chemo + 30%	■	1,1	■
HR PFS Alunbrig vs. chemo - 30%	■	1,09	■
Diskontná sadzba + 30%	■	1,04	■
Diskontná sadzba - 30%	■	1,17	■
Brigatinib vs BSC			
Základný scenár	■	1,73	■
Úhrada Alunbrig + 30%	■	1,73	■
Úhrada Alunbrig - 30%	■	1,73	■
HR OS Alunbrig vs. BSC + 30%	■	1,87	■
HR OS Alunbrig vs. BSC - 30%	■	1,5	■
HR PFS Alunbrig vs. BSC + 30%	■	1,75	■
HR PFS Alunbrig vs. BSC - 30%	■	1,71	■
Diskontná sadzba + 30%	■	1,65	■
Diskontná sadzba - 30%	■	1,82	■

Pozn.: QALY – roky života upravené o kvalitu života, ICUR – prírastkový pomer nákladov a užitočnosti, BCS – best supportive care, HR – hazard ratio, OS – celkové prežívanie, PFS – prežívanie bez progresie

Zdroj: [7]

8.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

Podľa pôvodného znenia zákona 363/2022 Z.z. liek Alunbrig ako liek na zriedkavé ochorenia nemusel spĺňať kritérium nákladovej efektívnosti.

Podľa novely zákona č. 363/2011 Z.z. od 1.8.2022 je prahová hodnota odvodzovaná od násobku HDP na obyvateľa za rok, ktorý dva roky predchádza kalendárnemu roku, v ktorom sa určuje prahová hodnota posudzovaného lieku. Nová vyhláška 298/2022 Z.z. (ďalej len „vyhláška“) od 1.9.2022 určuje rôzne scenáre výšky násobku HDP. Podľa §1, písm. b) vyhlášky platí pre Alunbrig 3-násobok HDP na obyvateľa (Alunbrig nemá EMA orphan dezináciu). Podľa výpočtov NIHO je prahová hodnota pre Alunbrig 50,6-tisíc eur/QALY.

Tabuľka 34: Výpočet prahovej hodnoty pre liek Alunbrig

Nominálne HDP v roku 2020, v mil. Eur	Stredný počet obyvateľov v roku 2020, v mil.	HDP/obyv. v eur	Prahová hodnota, v eur/QALY
92 079	5,46	16 868	50 604

Zdroj: [63, 64]

8.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Tabuľka 35: Výsledky CUA - diskontované prínosy a náklady liečby brigatinibom, chemoterapiou a BSC v celoživotnom časovom horizonte na 1 pacienta

	Brigatinib	Chemoterapia	BSC
Celkové QALY	2,35	1,25	0,62
Rozdiel v QALY	-	1,10	1,73
Celkové náklady, v eur	■	■	■
Rozdiel v nákladoch, v eur	■	■	■
ICUR (eur/QALY)	■	■	■

Pozn.: QALY – roky života upravené o kvalitu života, ICUR – prírastkový pomer nákladov a užitočnosti, BSC – best supportive care

Zdroj: [7]

8.3.2. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Oproti základnému scenáru sme v NIHO nastavení upravili spôsoby parametrizácií OS, PFS a zotrvania na liečbe (viac v časti **Chyba! Nenašiel sa žiaden zdroj odkazov.**) s ohľadom na štatistickú a klinickú plauzabilitu. Preferujeme tiež použitie PFS dát od IRC.

V NIHO preferovanom nastavení dosahuje brigatinib ICUR voči chemoterapii ■-tisíc eur/QALY a voči BSC vo výške ■-tisíc/QALY. Brigatinib pri požadovanej úhrade nespĺňa aktuálne podmienky nákladovej efektívnosti. Podrobnejšie výsledky sú k dispozícii v tabuľke nižšie.

Aby brigatinib bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. úhrada za jedno balenie v sile 180 mg môže byť maximálne vo výške ■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 4 282 eur.

Z dôvodu vysokej miery neistoty pri odhadovaní klinického prínosu, odporúčame požadovať od DR celkovú zľavu aspoň vo výške ■% pri každom type balenia, čo zodpovedá maximálnej úhrade vo výške ■ eur za balenie v sile 180 mg.

Tabuľka 36: Výsledky CUA podľa NIHO

	Brigatinib	Chemoterapia	BSC
Celkové QALY	2,63	1,29	0,61
Rozdiel v QALY	-	1,34	2,03
Celkové náklady, v eur	■	■	■
Rozdiel v nákladoch, v eur	■	■	■
ICUR (eur/QALY)	■	■	■

9. Hodnotenie dopadu na rozpočet - liečba brigatinibom po predošlej liečbe krizotinibom (druhá a vyššie línie liečby)

9.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Pri aplikácii navrhovanej celkovej zľavy ■■■ % z výšky úhrady za balenie v ZKL odhaduje NIHO v treťom roku sumárnu úhradu VZP za Alunbrig vo výške ■■■ mil. eur a čistý dopad na rozpočet vo výške ■■■ mil. eur. V základnom scenári DR uvádza v treťom roku sumárnu úhradu vo výške 0,55 mil. eur a čistý dopad na rozpočet 0,49 mil. eur

Tento odhad je spojený s neistotou vzhľadom na predpoklad počtu liečených pacientov, predpisovanie ďalších liečiv vo výnimkovom režime (napr. ceritinibu, krizotinibu), chýbajúce porovnanie s lorlatinibom vo vyšších líniách, epidemiologické odhady a pod.

9.2. Základný scenár predložený DR

Toto hodnotenie sa zameriava na dopad na rozpočet pre pacientov druhej a vyššej línie. Do úvahy sa berie navrhovaná výška úhrad za balenia brigatinibu. DR nebral do úvahy náklady na komparátor chemoterapia a pre komparátor BSC zvolil nulové náklady. Keďže DR nepredložil podrobnú analýzu dopadu na rozpočet, nebolo možné aplikovať scenáre s nákladmi na komparátory.

9.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR a výsledky dopadu na rozpočet

DR predpokladá výrazne sa nemeniaci počet nových pacientov v jednotlivých rokoch, so začiatkom od 09/2022. DR používa prepočet na 28-dňové cykly, predpoklad potreby zníženia dávky u 29% pacientov (odhad DR) a jednotkové náklady podľa navrhovanej plnej úhrady brigatinibu (4 282 EUR za balenie 90 mg/180 mg a 180 mg).

Na základe výsledkov v predloženom ekonomickom modeli DR predpokladal, že pacienti budú liečení brigatinibom 17 mesiacov (štúdia ALTA). Taktiež sa predpokladá, že pacienti budú nabiehať na liečbu postupne, každý mesiac pribudnú cca 1-0 noví pacienti.

DR nepredložil podrobný výpočet predpokladaného počtu pacientov, ktorí by prešli na liečbu brigatinibom. Keďže odhadovaná ročná incidencia je 38 pacientov, a zároveň brigatinib v druhej a vyššej línii navrhuje DR užívať len po liečbe málo používaným (a nekategorizovaným) krizotinibom, považuje NIHO odhad DR 6 – 8 nových pacientov ročne v týchto líniách za prijateľný.

Tabuľka 37: Odhadovaný počet pacientov užívajúcich brigatinib a dopad na rozpočet

Obdobie	2022*	2023	2024	2025	2026	2027
Pacienti začínajúci liečbu	7	9	8	6	6	6
Pacienti pokračujúci	0	6	13	11	9	9
Pacienti končiaci liečbu	0	1	3	13	21	27
Náklady brigatinib, v eur	87 523	460 113	630 278	486 934	417 838	417 838
Náklady BSC, v eur	0	0	0	0	0	0
Rozdiel voči komparátorom podľa DR, v eur	87 523	460 113	630 278	486 934	417 838	417 838

Pozn.: *od 1.9.2022 **do výpočtu bol zahrnutý aj jeden pacient, u ktorého bola liečba iniciovaná v januári 2022 (v režime výnimiek). BSC – best supportive care.

9.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

9.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

NIHO predložený dopad na rozpočet neakceptuje.

V hodnotení brigatinibu v druhej a ďalších líniiach NIHO odporúča zľavu z úhrady za balenie brigatinibu aspoň vo výške ■% pre splnenie podmienok nákladovej efektívnosti a kvôli neistotám v klinickom prínose. NIHO odporúča túto zľavu aplikovať aj pri výpočte dopadu na rozpočet.

Zároveň by NIHO preferoval mať prístup k analýze počtu pacientov aj dopadu na rozpočet. Nezahrnutie nákladov za komparátory nadhodnocuje reálny dopad na rozpočet, čo je pozitívne riziko v rámci neistoty.

9.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

NIHO v preferovanom scenári predpokladá zľavu z úhrady za balenie vo výške ■%, ktorá odráža vysokú neistotu spojenú s klinickým prínosom brigatinibu a zľavu potrebnú pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zároveň kvôli odstupu času od podania žiadosti a možnosti vstúpiť do kategorizácie najskôr k 1.1.2023. V treťom roku predpokladá NIHO náklady na brigatinib vo výške 1,1 mil. eur a navýšenie nákladov v rozpočte vo výške 0,44 mil. eur.

Tabuľka 38: Odhadovaný počet pacientov užívajúcich brigatinib a dopad na rozpočet

Obdobie	2022*	2023	2024	2025	2026	2027
Pacienti začínajúci liečbu	7	9	8	6	6	6
Pacienti pokračujúci	0	6	13	11	9	9
Pacienti končiaci liečbu	0	1	3	13	21	27
Spolu počet pacientov	7	16	24	30	36	42
Náklady brigatinib, v eur	87 523	460 113	630 278	486 934	417 838	417 838
Náklady brigatinib, zľava ■%, v eur	■	■	■	■	■	■
Náklady chemoterapia, v eur	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Náklady BSC, v eur	0	0	0	0	0	0
Rozdiel voči komparátorom podľa DR, v eur	87 523	460 113	630 278	486 934	417 838	417 838
Rozdiel voči komparátorom so zľavou ■%, v eur	■	■	■	■	■	■

Pozn.: *od 1.9.2022 **do výpočtu bol zahrnutý aj jeden pacient, u ktorého bola liečba iniciovaná v januári 2022 (v režime výnimiek). BSC – best supportive care.

Zdroj: [7], výpočty NIHO

DR zároveň predložil sumu úhrad za balenia liečiva, na ktorú NIHO rovnako aplikuje znížený odporúčaný zľavu (Tabuľka 39).

Tabuľka 39: Suma úhrad za balenia od zaradenia do ZKL, v eur

Scenár/obdobie	0-12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Scenár DR: bez zľavy	354 980	618 084	547 901
Scenár NIHO: zľava ■%	■	■	■

Pozn.: ZKL – zoznam kategorizovaných liekov, DR – držiteľ registrácie.

Zdroj: [7]

NIHO odporúča aplikovať zľavu ■% na balenie a na všetky typy balenia bez ohľadu na silu lieku. Odporúčané výsledné úhrady za balenie v ZKL sú v Tabuľka 40. **NIHO odporúča zľavu neaplikovať ako maximálny limit sumy úhrad za určené obdobie.** Takýto limit je závislý od spotreby lieku, ktorá je spojená s výraznou neistotou vzhľadom na neisté výpočty počtu pacientov, predpisovanie iných komparátorov vo výnimkovom režime (napr. ceritinibu, krizotinibu), epidemiologické odhady a pod.

Tabuľka 40: Úhrada za balenie lieku brigatinib, návrh DR a NIHO

Balenie - počet tabliet x sila	úhrada v ZKL, v eur	zľava ■% - odporúčanie NIHO
	žiadost DR	
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	■

Pozn.: ZKL – zoznam kategorizovaných liekov, DR – držiteľ registrácie

Zdroj: [7], výpočty NIHO

DR navrhuje maximálnu výšku úhrady z VZP, ktorá sa medzi baleniami s rôznou silou lieku líši v prepočte na ŠDL. Balenia so silou lieku 90 mg a 30 mg v tablete sú drahšie ako balenie so silou lieku 180 mg (odporúčaná denná dávka). Pri kombinácii tabliet s nižšou silou lieku pre dosiahnutie odporúčanej dávky by mohlo dôjsť k zbytočnému uhrádzaniu drahších balení (Tabuľka 41).

Zadefinovať indikačné obmedzenie, ktoré umožní lekárom pri predpisovaní kombinovať tablety s nižšou silou lieku.

Aby sa zamedzilo plytvaniu zdrojov z VZP, NIHO navrhuje jednu z nasledovných možností:

- Zadefinovať indikačné obmedzenie, ktoré umožní lekárom pri predpisovaní kombinovať tablety s nižšou silou lieku pre dosiahnutie stanovenej dennej dávky liečiva iba vtedy, ak balenie so silou lieku v jednej tablete zodpovedajúcej stanovenej dennej dávke liečiva nie je hrazené z VZP.
- Určiť dodatočnú zľavu pre balenia, ktoré sú predmetom žiadosti, v takej výške, aby sa úhrada za ŠDL za všetky balenia rovnala úhrade za ŠDL najlacnejšieho balenia. V tomto prípade by nebolo potrebné indikačné obmedzenie v kombinovaní síl liečiva v lieku.

Tabuľka 41: Úhrada za 28 dní liečby a dávke 180 mg denne - kombinácie tabliet s rôznou silou lieku

sila lieku v tablete v balení	úhrada za balenie podľa DR (28 tabliet), v eur	úhrada za ŠDL (180 mg), v eur	úhrada za 28 dní, ak predpísaná denná dávka = 180 mg, v eur	rozdiel v úhrade za 28 dní pri dávke 180 mg denne a úhrade za balenie 180 mg, v eur	počet tabliet pre dosiahnutie dávky 180 mg denne
180 mg	4 282	153	4 282	0	1
90 mg	2 461	176	4 922	639	2
30 mg	794	170	4 765	482	6

Pozn.: analogicky platí tento princíp aj po uplatnení zľavy podľa NIHO.

Zdroj: [7], výpočty NIHO

10. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
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?
Organizačné aspekty technológie	
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?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
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?
Právne aspekty	
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?

10.1. Etická analýza

10.1.1. 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 [20, 46]. 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 ujmach predmetnej technológie.

10.1.2. 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 hrađených vo výnimkovom režime je lekár zaťažený opakovanými žiadosťami do zdravotných poisťovní, ako aj opakovaným CT vyšetrením pacienta na preukázanie účinnosti liečby.

10.1.3. 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.

10.2. Organizačné aspekty

10.2.1. 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 hrađených vo výnimkovom režime je lekár

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

10.2.2. 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.

10.3. Sociálno-pacientske aspekty

10.3.1. 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 znášanlivosti 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.

Táto výhoda neplatí pri porovnaní s lorlatinibom, ktorý sa tiež užíva raz denne vo forme tablety.

10.3.2. 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 znášanlivosť alektinibu a že úhrada liečby brigatinibom by zjednodušila prístup pacientov k širšej škále cielenej liečby.

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

10.3.3. 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 znášanlivosti brigatinibu v porovnaní so štandardnou starostlivosťou z dôvodu odlišného profilu toxicity.

10.3.4. 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 vyplňaní dotazníku zúčastnil.

10.3.5. 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 nesplodili 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 [20].

10.4. Právne aspekty

10.4.1. 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 ošetrojúcim 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.

10.4.2. 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

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). 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.

11. 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.
- [12] Christopoulos, P., Budczies, J., Kirchner, M., Dietz, S., Sülthmann, 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.
- [19] EMA; Lorviqua: EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorization; 2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/lorviqua-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf.
- [20] EMA; Alunbrig; Summary of Product Information; 2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_sk.pdf.
- [21] ČOS; Brigatinib (účinná látka); 2022; <https://www.linkos.cz/slovnicek/brigatinib-ucinna-latka/>.
- [22] 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.
- [23] Pfizer; Farmako-ekonomický rozbor lieku Lorviqua a jeho prílohy; ID konania 23901; 2022; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/23901>.
- [24] MZ SR; Rozhodnutie - Rozhodnutie - Žiadosť o podmienené zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku Lorviqua; 2022; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/DecisionDetails/7919>.
- [25] EMA; Pemetrexed Hospira; 2015; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pemetrexed-hospira-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [26] 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>.
- [27] EMA; Alunbrig; 2022; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alunbrig>.
- [28] 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>.
- [29] 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/>.
- [30] 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>.
- [31] 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>.
- [32] 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/>.
- [33] 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).
- [34] 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/>.
- [35] 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>.
- [36] 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>.

- [37] 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/>.
- [38] 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/>.
- [39] 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/>.
- [40] Clinicaltrials.gov; A Study Of Lorlatinib Versus Crizotinib In First Line Treatment Of Patients With ALK-Positive NSCLC; 2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03052608>.
- [41] Shaw, A. T., Bauer, T. M., de Marinis, F., Felip, E., Goto, Y., Liu, G., ... & Solomon, B. J.; First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 383(21), 2018-2029.; 2020; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2027187>.
- [42] Solomon, B.J., Bauber, T., Mok, T..., Felip, E.; Updated Efficacy and Safety From the Phase 3 CROWN study of First-Line Lorlatinib vs Crizotinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC); Presented at the AACR Annual Meeting 2022, April 8-13, 2022; New Orleans, Louisiana, USA; 2022; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/CommentAttachment/33963>.
- [43] 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>.
- [44] CADTH; Lorlatinib (Lorbrena); Clinical and Pharmacoeconomic Report Combined; 2022; <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0249-Lorbrena.pdf>.
- [45] 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>.
- [46] EMA; Alectensa; Summary of Product Characteristics; 2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_sk.pdf.
- [47] 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/>.
- [48] 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>.
- [49] 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>.
- [50] 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>.
- [51] 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>.
- [52] 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>.
- [53] 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>.

- [54] 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>.
- [55] 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>.
- [56] 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.
- [57] EMA; Xalkori; Summary of Product Information; 2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_en.pdf.
- [58] NICE; Lorlatinib for previously treated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer; 2020; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta628>.
- [59] 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>.
- [60] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov; <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>.
- [61] Ondrušová, M., Maronová, M., Suchanský, M.: Manažment liečby a nákladovosť pri pokročilom nemalobunkovom ALK pozitívnom karcinóme pľúc u dospelých pacientov na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2020; 2020; <https://www.pharmin.sk/sk/publikacie/manazment-liecby-a-nakladovost-pri-pokrocielnemalobunkovom-alk-pozitivnom-karcinome-pluc-u-dospelych-pacientov-na-slovensku/>.
- [62] MZ SR; Databáza jednotkových nákladov; 2022; <https://health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>.
- [63] ŠÚ SR; Revised and preliminary annual data of GDP at current prices [nu0007rs]; 2022; http://datacube.statistics.sk/#!/view/en/VBD_INTERN/nu0007rs/v_nu0007rs_00_00_00_en.
- [64] ŠÚ SR; Prehľad pohybu obyvateľstva - SR, oblasti, kraje, okresy, mesto, vidiek (ročne); 2022; <https://bit.ly/3f2Sowl>.

12. Prílohy

12.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

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

12.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka A

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 <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>. Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku: - 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. - 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	Zástupca prednostu
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):

Konflikt záujmov (spracované NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	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.
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 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?	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. 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. 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.
A0023 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.	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. 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 riziková na alektinib (bradykardia, pečenejové poškodenie).
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Liek brigatinib je používaný iba podľa SPC ako 1 línia ALK+ NSCLC alebo 2 línia po krizotinibe (hoci krizotinib sa už v súčasnosti ako prvá línia nepoužíva).
A0025, A0024, B0001 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?	1. Pacient je diagnostikovaný pneumológom. Patológ stanoví diagnózu a molekulárno - genetické vyšetrenie. Následne prebieha liečba na onkologickom oddelení. 2. Liečba ALK+ NSCLC v súčasnosti prebieha takmer výlučne kategorizovaným liekom alektinib, ošetrojúci lekár nemá možnosť výberu, iba v špecifických prípadoch toxicity (musí písať zdôvodnenia zdravotnej poisťovni). 3. Onkológ sa riadi odporučeniami ESMO, platia v celej Európe a sú prehľadné a dostačujúce. 4. Následná, teda 2 línia liečby ALK+ NSCL je lorlatinib.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Liečbu ALK+ NSCLC má v plnej zodpovednosti predpisujúci ambulantný klinický onkológ.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	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.

F0007 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.
G0009 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.
Ďalšie problémy	
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 poslať 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.
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • Brigatinib patrí do prvej línie liečby ALK+NSCLC – používaný v EU štandardne v tejto indikácii, iba v SR máme obmedzenia výberu lieku určované zdravotnými poisťovňami. • Brigatinib má nižšiu toxicitu v porovnaní s alektinibom, podľa pozorovaní na našom pracovisku. • 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.	
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 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.
- 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	
Názov organizácie	
Pracovná pozícia	Primár oddelenia pneumológie a ftizeológie
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov (spracované NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Odborník poskytoval platené alebo neplatené alebo konzultačné služby v roku 2021 ako člen poradného výboru sponzorovaného priemyslom súvisiace s hodnotenou technológiou. 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).

Zdravotný problém a opis liečiva

B0002 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
---	--

štandardom zdravotnej starostlivosti?	
A0023 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.	1. Cca 50 ročne 2. Pacienti s ALK+ NSCLC (najmä s mts. postihnutím CNS)
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Potenciálne off-label vo vyššej línii liečby ALK+ NSCLC.
A0025, A0024, B0001 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?	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) 2. Alektinib 3. Vzhľadom k tomu, že SVK je súčasťou EÚ, za "národný štandard" by bolo vhodné považovať ESMO guidelines 4. Druhú líniu po zlyhaní alektinibu predstavuje najmä lorlatinib
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Klinický onkológ, liečivo je podávané perorálne, kontroly sú v 1-mesačných (4-týždňových) intervaloch
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	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
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	Myslím, že nie

G0009 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.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	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).
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: - Brigatinib je efektívny 2-ho generačný ALK-TKI s veľmi dobrou CNS efektivitou - ALK+ NSCLC sú typické veľmi častým mts. postihnutím mozgu, preto je mozog z hľadiska prežívania tejto skupiny pacientov kritickým orgánom - Pacienti s ALK+ NSCLC - Bežne sa jedná o mladých pacientov, nefajčiarov, u ktorých sa ochorenie prvýkrát prezentuje neurologickými symptómami pri metastatickom postihnutí mozgu - Širšia paleta možných prvolíniových liekov je z klinického hľadiska vždy vítaná, prináša možnosť voľby lieku s prihliadnutím na špecifiká konkrétneho pacienta	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

12.3. 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 nevkladajte 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 POMÁHAŤ ONKOLOGICKÝM PACIENTOM, ICH RODINÁM I BLÍZKYM ale i informovať 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	
A0005, A0004, H0002 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?	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.
H0002 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? 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.	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 jedla 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.

Diagnostika a cesta pacienta	
A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavu sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?	Príznaky boli viditeľné relatívne skoro odhadujem asi v časovom horizonte do pol roka.
A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia: 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)?	1. Chodia s pacientom na kontroly ku klinickému onkológovi a neurológovi 2. - 3. Žalúdočná nevoľnosť, nauzea, sťažené trávenie, častý pocit závraty
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?	Bez odpovede.
Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva	
H0100 Ak ste o hodnotenom liečive už počuli, aké máte 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?	Bez odpovede.
D0017 Ak máte skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie, alebo na výnimku, aké sú vaše skúsenosti? <i>*Ak skúsenosti s liečivom nemáte, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i>	Bez odpovede.

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

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!

12.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

12.5. 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. Kompletne 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 poslatia výzvy: 18.05.2022	Dátum odpovede: 24.05.2022	
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., 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. Uviesť všetky pracoviská patologickej anatómie, ktorých výsledky vyšetrení boli použité v štúdiu uvedenej v bode 1. a zároveň metódu zberu a analýzy týchto dát.	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..“	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.

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 12.05.2022	Odpoveď DR Dátum odpovede: 19.05.2022	Vyhodnotenie odpovede DR
1. Pre liečbu brigatinibom v prvej línii		
Predložiť nepriame porovnanie prínosu brigatinibu voči alektinibu na základe finálnych dát zo štúdií: 1.1.1. Camidge DR, Kim HR, Ahn MI, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor–Naïve 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 1.1.2. Mok T. et al.: 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, Volume 31, Issue 8, 2020	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.	Odpoveď akceptujeme. Nezahrnutie finálnych dát považujeme za limitáciu v internej validite predložených klinických dát v časti 4.4.
Vysvetliť použitie výsledkov pre subpopuláciu pacientov, ktorí sú „treatment naïve“ 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.	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 naïve“). Definícia „treatment naïve“ 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	Odpoveď akceptujeme.

	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“.	
Predložiť štúdie 1.3.1. [REDACTED] 1.3.2. [REDACTED] 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]	DR predložil požadované dokumenty. Ďalej v súvislosti s bodom 1.3.3. výzvy predkladá držiteľ registrácie publikáciu „[REDACTED]“, v ktorej sa v tabuľke 8 vo vysvetlivkách uvádza, [REDACTED] DR predložil [REDACTED] 1.3.3.2. <i>Li Wang_Safety and efficacy of anaplastic lymphoma kinase tyrosine</i> - 1.3.3.3. <i>Hao-chuan Ma_Comparative efficacy and safety of first line treatment NSCLC</i> - 1.3.3.4. Statistical Analysis Report of the comparative clinical effectiveness of brigatinib	Odpoveď akceptujeme.
2.Pre liečbu brigatinibom po krizotinibe		
Predložiť štúdie použité ako zdroje v nepriamom porovnaní. Predložiť meta-analýzy – naivnú NMA a MAIC vrátane popisu metódy a výsledkov, ktoré sú prezentované vo farmakoeconomickom rozbere. Uviest', ktoré štúdie v MAIC pre brigatinib boli použité v „pooled“ verzii. Uviest' vysvetlenie použitia pooled verzie a jej prípadných limitácií. Uviest', ktoré štúdie boli použité pre liečbu chemoterapiou a BSC pre OS aj PFS a akým spôsobom bolo určené výsledné HR.	DR predložil reporty s so systematickým prehľadom použitých štúdií, ako aj analýzou nepriamych porovnaní.	Odpoveď akceptujeme.
Predložiť najnovšie publikované výsledky štúdií použitých v nepriamych porovnaníach, vrátane:	DR predložil požadované štúdie.	Odpoveď akceptujeme.

2.5.1. Huber et al. Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial. <i>J Thorac Oncol.</i> 2020 2.5.2. 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. <i>J Clin Oncol</i> 2021 39:15_suppl, 9071-9071. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9071. 2.5.3. Wolf, J., Helland, Å., Oh, I. J., Migliorino, M. R., Dziadziuszko, R., Wrona, A., ... & 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.		
V prípade, že najnovšie výsledky zo štúdií v bode 2.5., resp. ďalších štúdií prezentujúcich najnovšie výsledky, neboli použité v nepriamych porovnaniach uvedených vo farmakoekonomickom rozbere (bod 2.2), predložiť nepriame porovnania aktualizované o najnovšie výsledky	DR uviedol, že v súčasnosti nedisponuje nepriamym porovnaním, ktoré by zahŕňalo údaje uvedené v publikáciách vymenovaných v bode 2.5. výzvy.	Odpoveď akceptujeme. Nezahrnutie finálnych dát v hodnotení nekomentujeme, keďže sme zhodnotili, že predložené nepriame analýzy neboli dostatočné na preukázanie klinickej účinnosti a tiež z dôvodu krátkosti času.