

Liečivo alektinib (Alecensa) na adjuvantnú liečbu pacientov s ALK-pozitívnym nemalobunkovým karcinómom pľúc po kompletnej resekcii nádoru

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

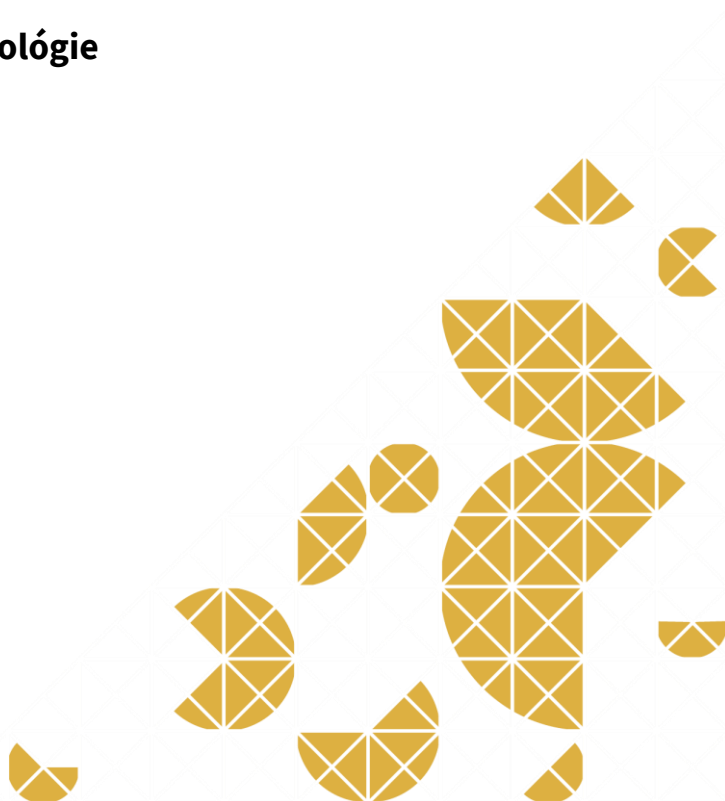
Číslo žiadosti:
35916

ATC skupina:
L01ED03

ŠÚKL kód:
3040C

Publikované dňa:
29.04.2025

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
<https://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <https://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: ZHL157

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	4
Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritériá	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	15
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	15
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	16
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	17
3.4. Opis intervencie (B0001)	19
3.5. Registrácia technológie (A0020)	19
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	19
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	20
3.8. Relevantné komparátory (B0001)	21
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	21
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	22
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	22
4.2. Výsledky účinnosti	23
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	26
4.4. Výsledky bezpečnosti	26
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	27
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	29
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	29
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	33
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	34
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	35
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	35
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty	35
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	36
7.1. Etická analýza	36
7.2. Organizačné aspekty	37
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	37
7.4. Právne aspekty	37
8. Zdroje	39
9. Apendix	40
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami	40
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	40

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	10
Tabuľka 2: Kritériá zaradenia do štádií NSCLC na základe TNM klasifikácie – 8. vydanie	15
Tabuľka 3: Odporúčania ESMO v liečbe včasného NSCLC	17
Tabuľka 4: Zastúpenie liečebných režimov v následných líniach v liečbe pokročilého ALK+ NSCLC	19
Tabuľka 5: Požadovaná a aktuálna úhrada za liek Alecensa	20
Tabuľka 6: Liečebné režimy používané v adjuvantnej terapii ALK-pozitívneho NSCLC na Slovensku v reálnej klinickej praxi	21
Tabuľka 7: Prehľad relevantnej klinickej štúdie	22
Tabuľka 8: Výsledky OS pre ITT populáciu – pacienti v štádiu IB-IIIa	24

Tabuľka 9: Výsledky DFS pre ITT populáciu – pacienti v štádiu IB-IIIa.....	24
Tabuľka 10: Výsledky CNS-DFS pre ITT populáciu.....	25
Tabuľka 11: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO – porovnanie ALE voči ChT	33
Tabuľka 12: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	34
Tabuľka 13: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	35

Obrázky

Obrázok 1: Odporúčania ESMO v liečbe včasného NSCLC	18
Obrázok 2: Dizajn klinickej štúdie ALINA.....	23
Obrázok 3: Kaplan-Meierova krivka OS pre ITT populáciu (z angl. intention to treat) – pacienti v štádiu IB-IIIa.....	23
Obrázok 4: Kaplan-Meierova krivka DFS pre ITT populáciu – pacienti v štádiu IB-IIIa.....	24
Obrázok 5: Kaplan-Meierova krivka CNS-DFS pre ITT populáciu – pacienti v štádiu IB-IIIa.....	25
Obrázok 6: Skóre SF-36 v dvoch hlavných doménach zo štúdie ALINA v 12. týždni liečby	26
Obrázok 7: Dlhodobé skóre SF-36 v dvoch hlavných doménach zo štúdie ALINA v 12. týždni liečby.....	26
Obrázok 8: AE vyskytujúce sa u viac ako 15 % pacientov v štúdiu ALINA	27

Použité skratky

AE	Nežiaduce udalosti, z angl. adverse events
ALE	Alektinib
ALK	Anaplastická lymfóm kináza
ChT	Chemoterapia
CI	Interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)
CNS	Centrálny nervový systém
CNS-DFS	Čas bez rekurencie ochorenia do centrálného nervového systému
CT	Počítačová tomografia
DDD	Denná definovaná dávka
DFS	Prežívanie bez ochorenia (z angl. disease-free survival, DFS)
DR	Držiteľ registrácie
ECOG	Výkonnostný stav (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny – 5 hodnotených oblastí
ESMO	Európska onkologická spoločnosť (z angl. European Society for Medical Oncology)
FISH	Fluorescenčná in situ hybridizácia
HR	Pomer rizík (z angl. hazard ratio)
HRQoL	Kvalita života spojená so zdravotným stavom (z angl. health-related quality of life)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IHC	Imunohistochemia
IO	Indikačné obmedzenie
ITT	Úmysel liečiť (z angl. Intention To Treat)
KM	Kaplan-Meier
MCS	Doména psychického zdravia hodnotená dotazníkom SF-36 (z angl. Mental Component Summary)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCCN	Národná onkologická sieť (z angl. National Comprehensive Cancer Network)
NGS	Sekvenovanie novej generácie

NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NSCLC	Nemalobunkový karcinóm pľúc (z angl. non-small cell lung cancer)
ONK	Onkológ
OS	Celkové prežívanie (z angl. overall survival)
OS	Celkové prežívanie (z angl. overall survival)
PCR	Polymerázová reťazová reakcia
PCS	Doména fyzického zdravia hodnotená dotazníkom SF-36 (z angl. Physical Component Summary)
PET/CT	Pozitronová emisná tomografiu v kombinácii s CT
PFS	Prežívanie bez progresie (z angl. progression-free survival)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, výsledky (z angl. Population Intervention Control Outcomes)
PO	Preskripčné obmedzenie
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. quality-adjusted life year)
RCTs	Randomizované kontrolné štúdie (z angl. randomized controlled trials)
RTG	Röntgen
SCLC	Malobunkový karcinóm pľúc (z angl. small cell lung cancer)
SF-36	Dotazník kvality života (z angl. 36-item short form health survey)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TNM	T – tumor, N – nodulus, M – metastáza (z angl. primary Tumour, Nodal, distant Metastasis)
TTOT	Čas do ukončenia liečby (z angl. Time to off treatment)
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VAS	Vizuálna analógová škála
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **vyhovieť** žiadosti o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Alecensa o indikáciu adjuvantnej liečby pacientov s ALK-pozitívnym nemalobunkovým karcinómom pľúc po kompletnej resekcii nádoru. Oficiálna aktuálne platná úhrada 4 496,80 € za balenie lieku Alecensa je v hodnotenej indikácii nákladovo efektívna v zmysle §7 zákona 363/2011 Z. z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený s nízkou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

Odporúčame zvážiť úpravu indikačného obmedzenia na nasledovné znenie (odporúčané doplnenie je vyznačené tučným písmom):

- „Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii ako adjuvantná liečba po kompletnej resekcii nádoru u dospelých pacientov s ALK-pozitívnym NSCLC **so štádiom ochorenia IB (nádory \geq 4cm) až IIIA**, ktorí majú vysoké riziko recidívy. Hradená adjuvantná liečba má pokračovať až do recidívy ochorenia, do vzniku neprijateľnej toxicity alebo počas 24 mesiacov.“
- Ďalej odporúčame doplnenie o vetu: „**Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 1.**“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- **ALK-pozitívny nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC) predstavuje obzvlášť agresívnu formu rakoviny pľúc.** Vyskytuje sa približne v 5 % všetkých diagnostikovaných prípadov NSCLC. Z týchto prípadov je približne 20 % resekovateľných.
- Typicky sa vyskytuje v mladšom veku a postihuje najmä nefajčiarov alebo ľahkých fajčiarov. Prognóza ochorenia výrazne závisí od štádia ochorenia. Päťročné miery celkového prežívania u pacientov s NSCLC vo včasnom štádiu liečených chemoterapiou sa pohybujú od 18 % v štádiu IIIA po 89 % v štádiu I. Prognózu zhoršuje vysoké riziko vzniku mikrometastáz. NSCLC sa môže dlho vyvíjať bez príznakov, ktoré sa zvyčajne prejavia až v pokročilom štádiu ochorenia. ALK-pozitívny NSCLC má silnú tendenciu sa šíriť do centrálnej nervovej sústavy (CNS). Tieto metastázy významne zhoršujú prognózu a kvalitu života pacientov.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **ALE** = alektinib
- Komparátorom je:
 - **ChT** = terapeutický mix chemoterapie (cisplatina/karboplatina v kombinácii s vinorelbínom/gemcitabínom/pemetrexedom)

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Alektinib preukázal prínos v adjuvantnej liečbe pacientov s ALK-pozitívnym NSCLC po kompletnej resekcii nádoru v porovnaní s ChT.** Prínos bol preukázaný na základe klinickej štúdie ALINA, ktorá porovnávala liečbu intervenciou alektinib s liečbou chemoterapeutickými režimami na báze platiny (cisplatina/karboplatina v kombinácii s vinorelbínom/gemcitabínom/pemetrexedom).
- Nižšie uvádzame výsledky analýz zo štúdie ALINA pre populáciu rozdelenú do ramien podľa úmyslu liečby (ITT, z angl. Intention to treat). Medián sledovania bol 27,8 mesiacov v ramene ALE a 28,4 mesiacov v ramene ChT.
- **Primárnym ukazovateľom v štúdiu ALINA bolo prežívanie bez ochorenia (DFS, z angl. disease-free survival).** K udalosti došlo u 11,5 % pacientov v skupine ALE a u 39,4 % pacientov v skupine ChT; HR = 0,24 (95 % CI: 0,13–0,43; p < 0,0001). Medián DFS nebol v skupine ALE dosiahnutý, zatiaľ čo v skupine s ChT bol na úrovni 41,3 mesiaca.

- **Dáta celkového prežívania (OS, z angl. overall survival)** boli v čase analýzy dát nezrelé. K udalosti OS došlo u 2 pacientoch (z celkového počtu n = 130) v ramene ALE a u 4 pacientoch (z celkového počtu n = 127) v ramene ChT.
- **U pacientov liečených ALE sa preukázalo klinicky významné predĺženie prežívania bez rekurencie ochorenia do CNS (CNS-DFS) v porovnaní s pacientmi liečenými ChT.** V ramene s ChT došlo k rekurencii ochorenia do CNS alebo k úmrtiu u 14,2 % pacientov, zatiaľ čo v liečebnom ramene s ALE u 3,8 % pacientov; HR = 0,22 (95 % CI: 0,08–0,58).
- Celkový **rozdiel v kvalite života medzi intervenciou a komparátorom považujeme za nepreukázaný.** Rozdiely v kvalite života medzi zdravotnými stavmi (pred progresiou a po progresii) neboli v štúdiu ALINA sledované.
Zlepšenie kvality života medzi ramenami v doméne psychického zdravia hodnotené dotazníkom SF-36 bolo štatisticky signifikantné a klinicky významné v 12. týždni od začiatku liečby v prospech ALE (rozdiel medzi ramenami predstavoval 5,89 bodu, pričom za klinicky významný sa považoval rozdiel 3 body). V doméne fyzického zdravia bol rozdiel medzi ramenami +1,5 bodu v prospech ALE, táto zmena však nebola štatisticky signifikantná, ani klinicky významná. V dlhodobých výsledkoch kvality života (96 týždňov) neboli pozorované rozdiely medzi ramenami.
Výsledky z dotazníka EQ-5D zo štúdie ALINA nie sú verejne publikované a neboli nám počas hodnotenia k dispozícii.
- **Z hľadiska bezpečnosti** je liečba ALE spojená s nižším výskytom závažných nežiaducich udalostí v porovnaní s ramenom ChT. V ramene ALE sa ako najčastejšie nežiaduce udalosti vyskytovali zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi, zápcha a zmeny pečeneových parametrov.
- **Hlavnými limitáciami** predloženého klinického dôkazu je otvorený dizajn štúdie ALINA a nezrelé dáta DFS a OS v čase analýzy.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Alektinib pri oficiálnej, aktuálne platnej výške úhrady 4 496,8 € za balenie spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol alektinib ICUR voči komparátoru ChT vo výške 30,0-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola 68,0-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viaceré nedostatky. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje alektinib ICUR voči ChT vo výške ■■■ €/QALY, pričom prahová hodnota je 68,0-tisíc €/QALY. Alektinib dosahuje klinický prínos voči ChT +■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €.
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s nízkou neistotou,** že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavným zdrojom neistoty sú nezrelé dáta zo štúdie ALINA, na základe ktorých je modelovaný prínos, použitie DFS ako surogátneho ukazovateľa pre OS a použitie externých dát pri modelovaní následných línií. Neistotu výsledku znižuje značná rezerva hodnoty ICUR v nastavení NIHO od prahovej hodnoty.
- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:
 - Úpravy so zverejneným vplyvom (zoradené podľa veľkosti vplyvu):
 - Adjustovanie všeobecnej mortality o faktor 1,25.
 - Poolovanie podielu udalostí v stave DFS pre rameno intervencie a komparátora.
 - Zmena percenta vyliečených pacientov na 91,5 % po piatich rokoch.
 - Zmena úhrady za liek Alecensa v požadovanej indikácii podľa aktuálne platného zoznamu kategorizovaných liekov.
 - Ostatné úpravy (zoradené podľa poradia v texte):
 - Úprava nákladov na liečivá brigatinib, lorlatinib a alektinib v následnej terapii podľa MEA.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Alecensa pri oficiálnej aktuálnej platnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške 1,4 mil. € a čistý dopad liečby liekom Alecensa vo výške 1,4 mil. €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov liečených liekom Alecensa.

Zmena a doplnenie indikačného obmedzenia:

- **Navrhujeme zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o celkový zdravotný stav pacientov.** Štúdia ALINA zahŕňala len pacientov s výkonnostným stavom 0 – 1 na ECOG škále. Z toho dôvodu sú klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku alektinib dostupné iba pre túto populáciu pacientov.
- **Navrhujeme zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o štádium ochorenia podľa TNM klasifikácie.** Do štúdie ALINA boli zahrnutí iba pacienti so štádiom nádoru IB (nádory \geq 4cm) až IIIA. Klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku alektinib sú dostupné iba pre túto populáciu pacientov.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (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.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	20.12.2024
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	21.12.2024
Vydanie NIHO hodnotenia	29.04.2025
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva alektinib v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splnía alektinib zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva alektinib?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nemalobunkovým karcinómom pľúc (z angl. non-small cell lung cancer, NSCLC) • MKCH-10: C34 <p>Populácia podľa EMA¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • V monoterapii ako adjuvantná liečba po kompletnej resekcii nádoru u dospelých pacientov s ALK-pozitívnym NSCLC, ktorí majú vysoké riziko recidívy. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii ako adjuvantná liečba po kompletnej resekcii nádoru u dospelých pacientov s ALK-pozitívnym NSCLC, ktorí majú vysoké riziko recidívy. <p>Hradená adjuvantná liečba má pokračovať až do recidívy ochorenia, do vzniku neprijateľnej toxicity alebo počas 24 mesiacov.</p> <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p> <p>Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	Alektinib (ALE)
Komparátor (z angl. Control)	Terapeutický mix – chemoterapia: cisplatina/karboplatina v kombinácii s vinorelbínom/gemcitabínom/pemetrexedom
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežítie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • DFS – prežítie bez ochorenia (z angl. disease free survival) • CNS-DFS – rekurencia ochorenia do centrálnej nervovej sústavy <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D² a SF-36

¹ EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

² EQ-5D je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) <p>Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu</p>
Dizajn štúdií (z angl. S tudy design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.</p>

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Jedná sa o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielného prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkých platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie NIHO č. 26A/2022
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE³, SÚKL⁴).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- a ďalšie zdroje.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 03.04.2025 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 18.4.2025. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

³ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁴ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

Vysvetlenia k 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.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1]

Karcinóm pľúc sa delí na dva základné histopatologické typy: malobunkový karcinóm pľúc (z angl. small cell lung cancer, SCLC), ktorý predstavuje približne 10-15 % všetkých karcinómov pľúc, a nemalobunkový karcinóm pľúc (z angl. non-small cell lung cancer, NSCLC), ktorý tvorí 80-85 % prípadov. NSCLC zahŕňa skupinu biologicky a molekulárne rôznych malignít so signifikantnou mierou heterogenity na úrovni pacienta aj na úrovni populácie.

Histologicky sa NSCLC rozdeľuje do troch hlavných podtypov:

- **Adenokarcinóm** – najčastejší typ NSCLC (40 % všetkých prípadov)
- **Skvamózny karcinóm pľúc** – predstavuje 25-30 % všetkých prípadov NSCLC
- **Veľkobunkový karcinóm** – tvorí 10-15 % prípadov NSCLC

ALK-pozitívny NSCLC je charakterizovaný prítomnosťou abnormálnej gémovej fúzie génu anaplastickej lymfóm kinázy (ALK). Fúzie génu ALK sa vyskytujú približne u 4-7 % pacientov s NSCLC a najčastejšie sú asociované s pľúcnym adenokarcinómom.

Prognóza pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) úzko súvisí so štádiom ochorenia podľa TNM klasifikácie. Nádory sa klasifikujú na základe veľkosti a charakteristík primárneho nádoru (T), rozsahu metastáz v regionálnych lymfatických uzlinách (N) a prítomnosti alebo neprítomnosti vzdialených metastáz (M). Kritériá zaradenia do štádií NSCLC podľa TNM klasifikácie sú jasne definované a umožňujú presné určenie štádia ochorenia (Tabuľka 2). Medzi resekovateľné patria nádory v štádiu IA – IIIA [2].

Tabuľka 2: Kritériá zaradenia do štádií NSCLC na základe TNM klasifikácie – 8. vydanie

Štádium	Skratka TNM	Popis
IA	T1N0M0	Nádor menší ako 3 cm, lokalizovaný v pľúcach, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.
IB	T2aN0M0	Nádor vo veľkosti 3-4 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz
IIA	T2bN0M0	Nádor vo veľkosti 4-5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz

IIB	T1-2N1M0 alebo T3N0M0	Nádor menší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, postihnutie blízkyh lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor vo veľkosti 5-7 cm, lokalizovaný v pľúcach s lokálnym rozšírením do okolitých štruktúr, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.
IIIA	T1-2N2M0 alebo T3N1M0 alebo T4N0-1M0	Nádor menší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, postihnutie lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor vo veľkosti 5-7 cm, lokalizovaný v pľúcach s lokálnym rozšírením do okolitých štruktúr, postihnutie blízkyh lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor väčší ako 7 cm, lokalizovaný v pľúcach s rozšírením aj do vzdialenejších štruktúr, postihnutie blízkyh lymfatických uzlín, bez metastáz
IIIB	T1-2N3M0 alebo T3-4N2M0	Nádor menší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, postihnutie aj vzdialených lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor väčší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s rozšírením do okolitých alebo aj vzdialenejších štruktúr, postihnutie lymfatických uzlín, bez metastáz
IIIC	T3-4N3M0	Nádor väčší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s rozšírením do okolitých alebo aj vzdialenejších štruktúr, postihnutie aj vzdialených lymfatických uzlín, bez metastáz
IVA	TnNm1a,b	Nádor akejkoľvek veľkosti; s alebo bez postihnutia lymfatických uzlín; s metastázami do opačnej strany pľúc ako primárna alebo prítomnosť malígneho výpotoku v oblasti pľúc a srdca alebo jedna vzdialená metastáza mimo hrudník
IVB	TnNm1c	Nádor akejkoľvek veľkosti; s alebo bez postihnutia lymfatických uzlín; viacero vzdialených metastáz mimo hrudník.

Zdroj: [3]

Závažnosť a symptómy [1]

ALK-pozitívny NSCLC predstavuje obzvlášť agresívnu formu rakoviny pľúc. Typicky sa vyskytuje v mladšom veku a postihuje najmä nefajčiarov alebo ľahkýh fajčiarov. Prognóza ochorenia výrazne závisí od štádia diagnostiky podľa TNM klasifikácie (Tabuľka 2). Päťročné miery celkového prežívania u pacientov s NSCLC vo včasnóm štádiu liečených chemoterapiou sa pohybujú od 18 % v štádiu IIIA po 89 % v štádiu I. Prognózu zhoršuje vysoké riziko vzniku mikrometastáz.

Výrazným problémom ALK-pozitívneho NSCLC je jeho silná tendencia šíriť sa do centrálnej nervovej sústavy (CNS). Rekurencia ochorenia do CNS postihuje 50-60 % pacientov, pričom už pri diagnóze alebo krátko po nej sa mozgové metastázy vyskytujú u 25-40 % pacientov. Tieto metastázy významne zhoršujú prognózu a kvalitu života pacientov.

NSCLC sa môže dlho vyvíjať bez príznakov, ktoré sa zvyčajne prejavajú až v pokročilom štádiu ochorenia. Medzi základné príznaky patria kašeľ, bolesť na hrudníku, úbytok hmotnosti, strata chuti do jedla, dýchavičnosť (dyspnoe) a únava. Pri rozšírení ochorenia do iných orgánov (vzdialené metastázy) sa NSCLC môže prejavovať aj bolesťou kostí alebo žltým sfarbením kože (ikterus). Pri metastázach do CNS sa môžu vyskytnúť špecifické neurologické príznaky: bolesti hlavy, záchvaty, príznaky mozgovej príhody, ohrozené neurologické výpadky a strata samostatnosti následkom neurokognitívneho a funkčného poškodenia.

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Diagnostika ochorenia pacientov s NSCLC vychádza predovšetkým z odporúčaní Európskej onkologickej spoločnosti (z angl. European Society For Medical Oncology, ESMO) z roku 2023 [4]. Diagnóza je stanovená na základe nasledujúcich vyšetrení:

Klinické vyšetrenie: Lekár na základe symptómov vykoná klinické vyšetrenie hrudníka a príslušných lymfatických uzlín v oblasti krku. Pri skutočnom podozrení na rakovinové ochorenie pľúc doplní zobrazovacie vyšetrenie.

Zobrazovacie metódy: Na potvrdenie podozrenia sa vykonávajú vyšetrenia zahŕňajúce röntgen (RTG), počítačovú tomografiu (CT) alebo pozitronovú emisnú tomografiu v kombinácii s CT (PET/CT).

Histologická analýza: Presná diagnóza si vyžaduje odber tkaniva cez bronchoskopiu alebo endobronchiálnu ultrazvukom riadenú transbronchiálnu ihlovú aspiráciu. Tieto vzorky sú následne analyzované na molekulárnej úrovni na testovanie biomarkerov.

Testovanie biomarkerov nasleduje po histologickej analýze a zahŕňa:

- **Imunohistochémiu (IHC):** Táto metóda je kľúčová pre primárnu diagnostiku a predikciu biomarkerov. Pri NSCLC sa používa najmä vtedy, keď nie je možné určiť presný typ nádoru len podľa vzhľadu buniek.
- **Molekulovo-genetické metódy:** Na detekciu génových prestavieb, ako ALK alebo EGFR, sa používajú techniky ako polymerázová reťazová reakcia (PCR), fluorescenčná in situ hybridizácia (FISH) a sekvenovanie novej generácie (NGS). Pre ALK-pozitívny NSCLC je dostupná špecifická imunohistochemická protilátka.

Podľa vyjadrenia DR sa odborníci na Slovensku pri diagnostike NSCLC riadia uvedenými odporúčaniami ESMO [4].

Na Slovensku sú v reálnej klinickej praxi zväčša vyšetrowané na ALK prestavbu bioptické vzorky pľúcneho adenokarcinómu, avšak toto testovanie sa typicky vykonáva po predchádzajúcom vylúčení aktivujúcej mutácie EGFR. Tento postup vychádza z predpokladu o vzájomnej exkluzivite ALK prestavby s mutáciami EGFR [1].

Detekcia ALK sa v súčasnosti na Slovensku vykonáva pomocou metódy FISH alebo IHC. Metóda NGS zo vzorky nádoru alebo zo séra, ktorá umožňuje súčasné testovanie viacerých génov, je na Slovensku dostupná len na komerčnej alebo výskumnej báze [1].

Klinická prax na Slovensku sa v posledných rokoch tiež zameriava na zlepšenie prevencie NSCLC prostredníctvom implementácie skriningových programov. V roku 2023 bol schválený štandardný postup pre skrining karcinómu pľúc rizikových skupín [5], Slovensko sa zapojilo do projektu EUCanScreen prostredníctvom Ministerstva zdravotníctva (MZ SR) a Národného onkologického inštitútu. Následne bol novelou zákona č. 578/2004 Z. z. z decembra 2024 oficiálne zavedený skrining rakoviny pľúc [1].

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Národné a medzinárodné odporúčania

Aktuálne národné odporúčania na liečbu včasného NSCLC nie sú dostupné. Manažment ochorenia sa na Slovensku podľa vyjadrenia odborníkov riadi medzinárodnými odporúčaniami. Sú dostupné odporúčania ESMO z roku 2021 [6] (Tabuľka 3). Štandardom liečby včasného ALK-pozitívneho NSCLC je v súčasnosti chirurgický zákrok s následnou adjuvantnou chemoterapiou.

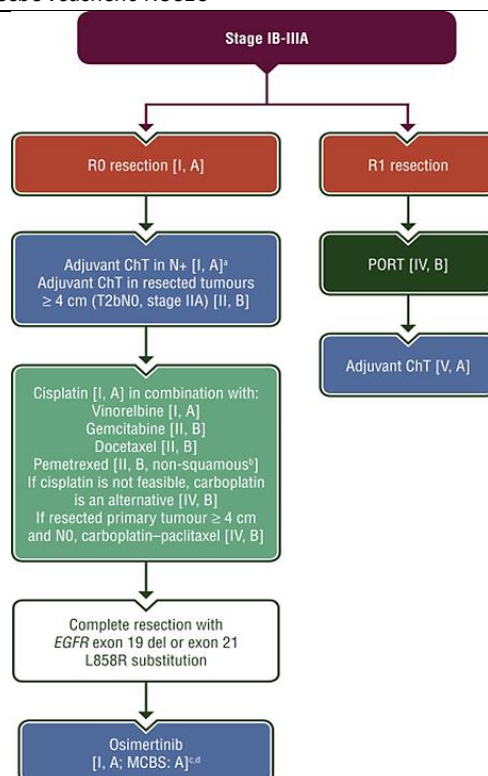
Tabuľka 3: Odporúčania ESMO v liečbe včasného NSCLC

	Odporúčaná adjuvantná terapia	Dôkaz
Adjuvantná chemoterapia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s resekovaným NSCLC v štádiu IIB a III by mali dostať adjuvantnú chemoterapiu. • Adjuvantnú chemoterapiu možno zvážiť u pacientov s NSCLC po kompletnej resekcii v štádiu IB a IIA s negatívnymi uzlinami a primárnym nádorom > 4 cm • Pri tomto rozhodnutí prijatom v multidisciplinárnej nádorovej komisii je potrebné zvážiť už existujúce komorbidity, čas od operácie a pooperačnú rekonvalescenciu 	I, A I, B V, A
	<ul style="list-style-type: none"> • Pri adjuvantnej chemoterapii je uprednostňovaná liečba na báze cisplatiny. V randomizovaných štúdiách bola skúmaná kumulatívna dávka cisplatiny do 300 mg/m², podávaná v 3 až 4 cykloch. • Ak podávanie cisplatiny nie je možné, karboplatina je prijateľnou alternatívou. 	I, A IV, B
	Hoci najčastejšie skúmaným režimom je cisplatina a vinorelbín, možné je použitie aj iných kombinácií, napríklad cisplatina a gemcitabín alebo docetaxel alebo pemetrexed (len pri adenokarcinómoch).	II, B
	Karboplatina v kombinácii s paklitaxelom je potenciálnou možnosťou liečby u pacientov s T2bN0 štádiom IIA s resekovaným primárnym nádorom veľkosti > 4 cm.	IV, B

Cielená terapia	Osimertinib je indikovaný na adjuvantnú liečbu resekovaného NSCLC v štádiu IB-IIIa, ktorého nádory majú mutácie exónu 19 EGFR alebo substitúciu exónu 21 L858R.	I, A
Pooperačná radiačná terapia (PORT)	V prípade kompletne resekovaného NSCLC vo včasnom štádiu sa PORT neodporúča	I, E
	V prípade resektie R1 (pozitívny resekčný okraj, hrudná stena) by sa mala zvážiť PORT	IV, B
	Adjuvantná chemoterapia by sa mala zvážiť u pacientov s R1 resekciou nádoru v štádiu IIA-IIB-III	V, A
	V prípade, že sa po operácii podáva chemoterapia aj RT, RT by sa mala podať po chemoterapii	V, C

[6 prevzaté z 1]

Obrázok 1: Odporúčania ESMO v liečbe včasného NSCLC



[6]

Uvedené odporúčania nezahŕňajú alektinib vzhľadom na aktuálnosť. Podľa odporúčaní Národnej onkologickej siete (z angl. National Comprehensive Cancer Network; NCCN) z roku 2024 sa odporúča zvážiť adjuvantné podanie alektinibu u pacientov s NSCLC s mutáciou v ALK vo všetkých štádiách [7].

Klinická prax na Slovensku [1, 8]

Pacientom po operácii môže byť v závislosti od štádia ochorenia indikovaná adjuvantná liečba. Na Slovensku je pre pacientov s ALK-positívnym podtypom NSCLC dostupná chemoterapia na báze platiny. Podľa prieskumu dodaného DR, ktorého sa zúčastnilo 5 slovenských odborníkov, je najčastejšie používaným liečebným režimom v adjuvantnej liečbe ALK-positívneho NSCLC kombinácia cisplatina + vinorelbín. Podrobnejšie zastúpenie používaných režimov na Slovensku zobrazuje Tabuľka 6 v časti 3.8.

Následná línia liečby [1, 8]

Po absolvovaní adjuvantnej liečby nasleduje observácia v kompletnej remisii. Pacienti, ktorí ukončili liečbu NSCLC štádia I až III, pravidelne absolvujú klinické a rádiologické vyšetrenia vrátane CT, RTG hrudníka či MRI mozgu, keďže pacienti s ALK-positívnym NSCLC majú vysoké riziko vzniku mozgových metastáz.

Ak dôjde k rekurencii ochorenia, liečba závisí od jej rozsahu. Podľa prieskumu konzultovaných odborníkov pozostáva liečba po vzniku lokoregionálnej (nemetastatickej) rekurencie výhradne z chemo-rádioterapie, pričom štandardným režimom je kombinácia cisplatiny s pemetrexedom. Lokoregionálna rekurencia sa vyskytuje zriedkavejšie než metastatická.

Pri rekurencii ochorenia do metastatického štádia je pacientom s ALK-pozitívnym NSCLC indikovaná prednostne cieleňá liečba inhibítormi ALK, prípadne chemoterapia. V 1. línii liečby pokročilého/metastatického ALK-pozitívneho NSCLC sa používa alektinib, lorlatinib a brigatinib.

V prípade relapsu prichádza do úvahy liečba druhej línie. Jej možnosti závisia od zvolenej liečby v 1. línii a zdravotného stavu pacienta. Po lorlatinibe nemožno použiť žiadny iný ALK inhibítor, preto pacienti liečení lorlatinibom v 1. línii dostávajú v 2. línii chemoterapiu kombináciou cisplatiny s pemetrexedom. Pacienti liečení v 1. línii alektinibom a brigatinibom dostávajú v 2. línii lorlatinib. Odhadované zastúpenie režimov používaných v následnej liečbe podľa prieskumu odborníkov zobrazuje Tabuľka 4.

Tabuľka 4: Zastúpenie liečebných režimov v následných líniiach v liečbe pokročilého ALK+ NSCLC

Liečebný režim	Podiel pacientov
Nemetastatická rekurencia	
Chemorádioterapia (chemoterapia: cisplatina + pemetrexed)	■
Metastatická rekurencia 1. línia	
Lorlatinib	■
Alektinib	■
Brigatinib	■
Metastatická rekurencia 2. línia	
Lorlatinib	■
Cisplatina + Pemetrexed	■

[8 prevzaté z 1]

3.4. Opis intervencie (B0001)

Alektinib (ALE)

- Patrí do farmakoterapeutickej skupiny antineoplastiká, proteínkinázové inhibítory; ATC kód: L01ED03
- Je selektívny inhibítor tyrozínkináz ALK a RET (rearranged during transfection). Inhibícia ALK vedie k blokáde signálnych dráh a indukciu apoptózy nádorových buniek.
- Podľa súhrnu charakteristických vlastností (SPC) je odporúčaná celková denná dávka alektinibu 1 200 mg. Podáva sa vo forme štyroch 150 mg kapsúl (= 600 mg) perorálne, dvakrát denne s jedlom [9].

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Alecensa je podľa SPC indikovaná v monoterapii ako adjuvantná liečba po kompletnej resekcii nádoru u dospelých pacientov s ALK-pozitívnym NSCLC, ktorí majú vysoké riziko recidívy [9].

Použitie lieku Alecensa v uvedenej indikácii odporučil v 04/2024 výbor EMA pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) [10]. Alecensa bola registrovaná na európskej úrovni v 02/2017 [11].

Liek Alecensa nemá status lieku na ojedinelé ochorenie ani nie je klasifikovaný ako inovatívna liečba v zmysle definícií zákona 363/2011 a EMA.

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

DR v minulosti nežiadal o kategorizáciu lieku Alecensa v hodnotenej indikácii.

Liek Alecensa je na Slovensku v súčasnosti kategorizovaný podľa nasledujúceho IO:

Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia v prvej línii liečby u dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s pozitívnou kinázou anaplastického lymfómu (ALK).

Uvedená indikácia bola hodnotená v rámci konania ID 15035 a ID 13061. DR má s MZ SR uzatvorenú MEA zmluvu (Managed Entry Agreement, dohoda o riadenom vstupe). Úhrada lieku Alecensa je na základe MEA zmluvy v súčasnosti v uvedenej indikácii ■■■ €.

3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Alecensa je dostupná v sile 150 mg vo forme tvrdých kapsúl o veľkosti 224 tabliet v jednom balení. DR v rámci hodnotenej žiadosti požaduje úhradu za jedno balenie lieku Alecensa (cps dur 224 x 150 mg) na úrovni 4 710,94 €. DR žiada o plnú úhradu zdravotnej poisťovne a navrhuje úhradu v súlade s maximálnou cenou vo verejnej lekárni (bez dodatočnej zľavy), ktorá vychádza z úradne určenej ceny. V priebehu NIHO hodnotenia došlo k zmene DPH na lieky a tým tiež k zmene maximálnej ceny za liek Alecensa. Podľa aktuálne platného ZKL (04.2025) je úhrada zdravotnej poisťovne za liek Alecensa 4 496,8 €.

Prehľad požadovanej a aktuálnej úhrady lieku Alecensa zobrazuje tabuľka (Tabuľka 5).

Tabuľka 5: Požadovaná a aktuálna úhrada za liek Alecensa

ŠÚKL kód	Názov lieku	Doplnok	Požadovaná ÚZP/balenie	ÚZP/DDD
3040C	Alecensa	cps dur 224 (4x56)x150 mg	4 710,94 €	168,25 €
			ÚZP/balenie (5 % DPH)*	ÚZP/DDD
3040C	Alecensa	cps dur 224 (4x56)x150 mg	4 496,8 €	160,6 €

ÚZP – úhrada zdravotnej poisťovne; DDD – denná definovaná dávka, *od 1.1.2025 došlo k zmene DPH na lieky na 5 % – maximálna možná úhrada za liek Alecensa je vo výške 4 496,8 €.

DR navrhuje rozšírenie indikačného obmedzenia (IO) lieku Alecensa nasledovne:

Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia

- b) ako adjuvantná liečba po kompletnej resekcii nádoru u dospelých pacientov s ALK-pozitívnym NSCLC, ktorí majú vysoké riziko recidívy. Hradená adjuvantná liečba má pokračovať až do recidívy ochorenia, do vzniku neprijateľnej toxicity alebo počas 24 mesiacov.**

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Navrhované preskripčné obmedzenie (PO): ONK – onkológ (ostáva nezmenené)

Navrhované IO je v súlade so znením SPC.

NIHO navrhované zmeny v indikačnom obmedzení:

Odporúčame zvážiť úpravu indikačného obmedzenia na nasledovné znenie (odporúčané doplnenie je vyznačené tučným písmom):

- „Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii ako adjuvantná liečba po kompletnej resekcii nádoru u dospelých pacientov s ALK-pozitívnym NSCLC **so štádiom ochorenia IB (nádory \geq 4cm) až IIIA**, ktorí majú vysoké riziko recidívy. Hradená adjuvantná liečba má pokračovať až do recidívy ochorenia, do vzniku neprijateľnej toxicity alebo počas 24 mesiacov.“
- Ďalej odporúčame doplnenie o vetu: „**Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 1.**“

Odôvodnenie:

Klinický dôkaz účinnosti ALE vychádza z klinickej štúdie ALINA, ktorá zahŕňala ALK-pozitívnych pacientov po kompletnej resekcii nádoru v štádiu TNM IB (nádory \geq 4 cm) až IIIA. Medzi inklúzne kritériá štúdie ALINA patrilo výkonnostný stav pacientov 0 – 1 podľa ECOG. Keďže dôkaz účinnosti ALE je dostupný iba pre túto populáciu pacientov, navrhujeme zvážiť doplnenie IO o tieto podmienky.

3.8. Relevantné komparátory (B0001)

V hodnotenej indikácii považujeme za relevantný komparátor chemoterapiu na báze platiny – terapeutický mix viacerých liečebných režimov, čo je v súlade s predpokladom DR.

Zahrnuté režimy a ich percentuálne zastúpenie používané v reálnej klinickej praxi (Tabuľka 6) vychádzajú z prieskumu DR, do ktorého sa zapojilo 5 slovenských odborníkov [8]. Na základe dostupných dôkazov sa pre všetky režimy adjuvantnej chemoterapie v terapeutickom mixe predpokladá rovnaká účinnosť [12], čo potvrdili aj odborníci počas konzultácií.

Podľa odporúčaných medzinárodných postupov [6] je chemoterapia na báze platiny štandardom liečby ALK-pozitívneho NSCLC po resekcii nádoru.

Tabuľka 6: Liečebné režimy používané v adjuvantnej terapii ALK-pozitívneho NSCLC na Slovensku v reálnej klinickej praxi

Liečebný režim	Podiel pacientov
Cisplatina + Vinorelbín	
Karboplatina + Vinorelbín	
Cisplatina + Gemcitabín	
Cisplatina + Pemetrexed	
Karboplatina + Gemcitabín	
Karboplatina + Pemetrexed	
Spolu	100 %

[8]

3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory nepovažujeme chemoterapie na báze platiny v kombinácii s docetaxelom a paklitaxelom, nakoľko podľa vyjadrenia DR majú tieto režimy zanedbateľné zastúpenie v reálnej klinickej praxi. Tento predpoklad nevieme overiť, ale vzhľadom na podobnú nízku úhradu a predpokladanú rovnakú účinnosť chemoterapeutických režimov by zahrnutie týchto režimov do terapeutického mixu malo zanedbateľný vplyv na výsledok.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
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	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO.

Tabuľka 7: Prehľad relevantnej klinickej štúdie

NCT číslo	Názov	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03456076	ALINA	Alektinib	Adjuvantná chemoterapia	130:127	Prebiehajúca (predpokladaný dátum ukončenia štúdie: 19.11.2026)

Zdroj: [13]

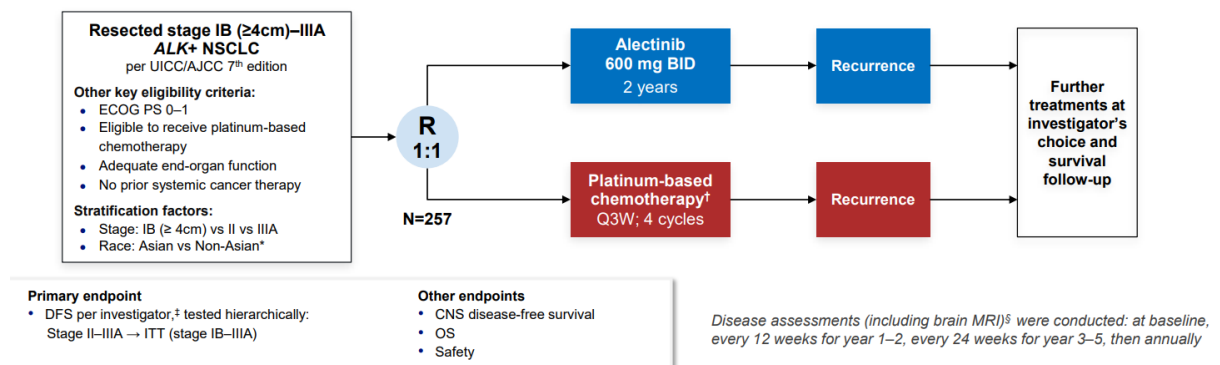
ALINA je otvorená, randomizovaná, prebiehajúca štúdia fázy 3, ktorá skúma účinnosť a bezpečnosť adjuvantnej liečby ALE v porovnaní so štandardnou chemoterapiou na báze platiny (ChT) u pacientov s resekovým ALK-pozitívnym NSCLC. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 do dvoch skupín. Prvá skupina dostávala ALE (600 mg perorálne dvakrát denne) počas 24 mesiacov, druhá skupina dostávala intravenóznou ChT v štyroch 21-dňových cykloch.

Štúdia zahŕňala 257 dospelých pacientov s kompletne resekovým, histologicky potvrdeným ALK-pozitívnym NSCLC štádia IB (nádory ≥ 4 cm), II alebo IIIA [3]. Podmienkou účasti bola spôsobilosť na chemoterapiu na báze platiny, ECOG výkonnostný stav 0 alebo 1 a absencia predchádzajúcej systémovej protinádorovej liečby.

Medián veku účastníkov bol 54 rokov v ramene ALE a 57 rokov ramene ChT. V ramene ALE bolo viac žien (57,7 % vs. 46,5 %) a nefajčiarov (64,6 % vs. 55,1 %). Štádium ochorenia bolo medzi skupinami porovnateľné. V oboch skupinách tvorili 55 % pacienti ázijského pôvodu.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo prežívanie bez ochorenia (z angl. disease-free survival, DFS), definované ako čas od randomizácie do prvého zdokumentovaného návratu ochorenia, vzniku nového primárneho NSCLC alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny. Sekundárne ukazovatele zahŕňali celkové prežívanie (z angl. overall survival, OS), čas bez rekurencie ochorenia do centrálného nervového systému (CNS-DFS) a bezpečnosť.

Obrázok 2: Dizajn klinickej štúdie ALINA



ALK-positive - prítomnosť mutácií v géne pre anaplastickú lymfómovú kinázu; BID - dvakrát denne; ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group (výkonnostný stav); NSCLC - nemalobunkový karcinóm pľúc; TKI - inhibitor tyrozínkinázy; R1:1 - randomizácia 1:1

Zdroj: [13, 14]

Čas analýzy dát

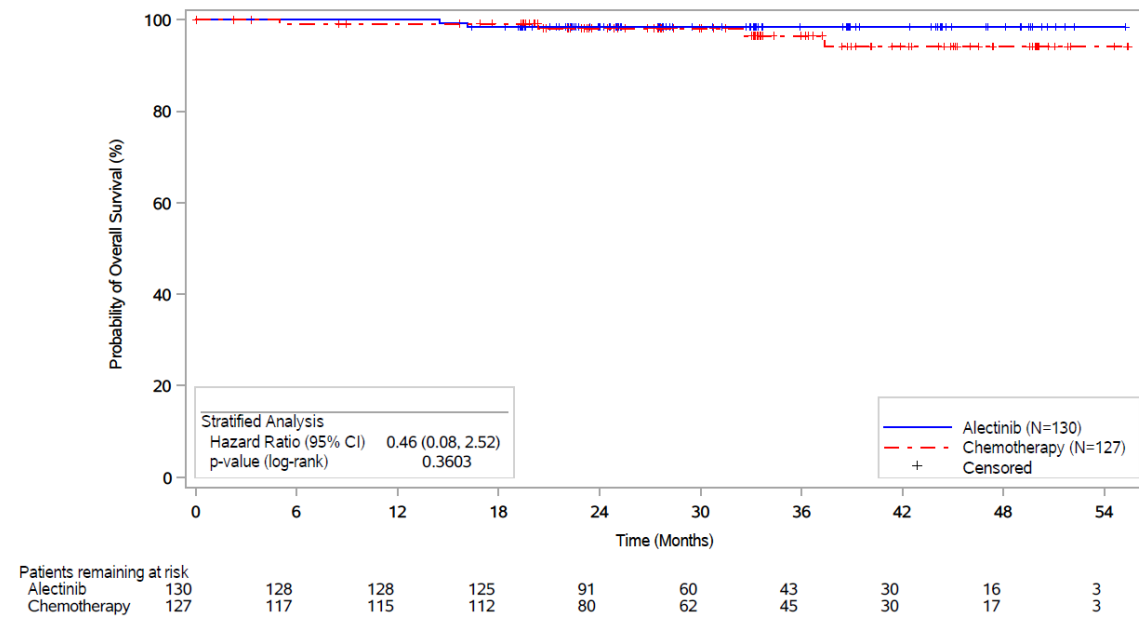
Najnovšie dostupné dáta zo štúdie ALINA sú z júna 2023. Medián sledovania bol 27,8 mesiacov v ramene ALE a 28,4 mesiacov v ramene ChT.

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

OS (= celkové prežívanie)

Obrázok 3: Kaplan-Meierova krivka OS pre ITT populáciu (z angl. intention to treat) - pacienti v štádiu IB-III A



OS - celkové prežívanie

[13,14]

Tabuľka 8: Výsledky OS pre ITT populáciu – pacienti v štádiu IB-IIIa

	ALE (n=130)	ChT (n=127)
Medián dĺžky trvania sledovania prežívania (mesiace)	27,8	28,4
Pacienti s udalosťou (%)	2 (1,5 %)	4 (3,1 %)
Medián OS (95 % CI) ⁵ mesiace	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratifikované HR (95 % CI)	0,46 (0,08 - 2,52)	

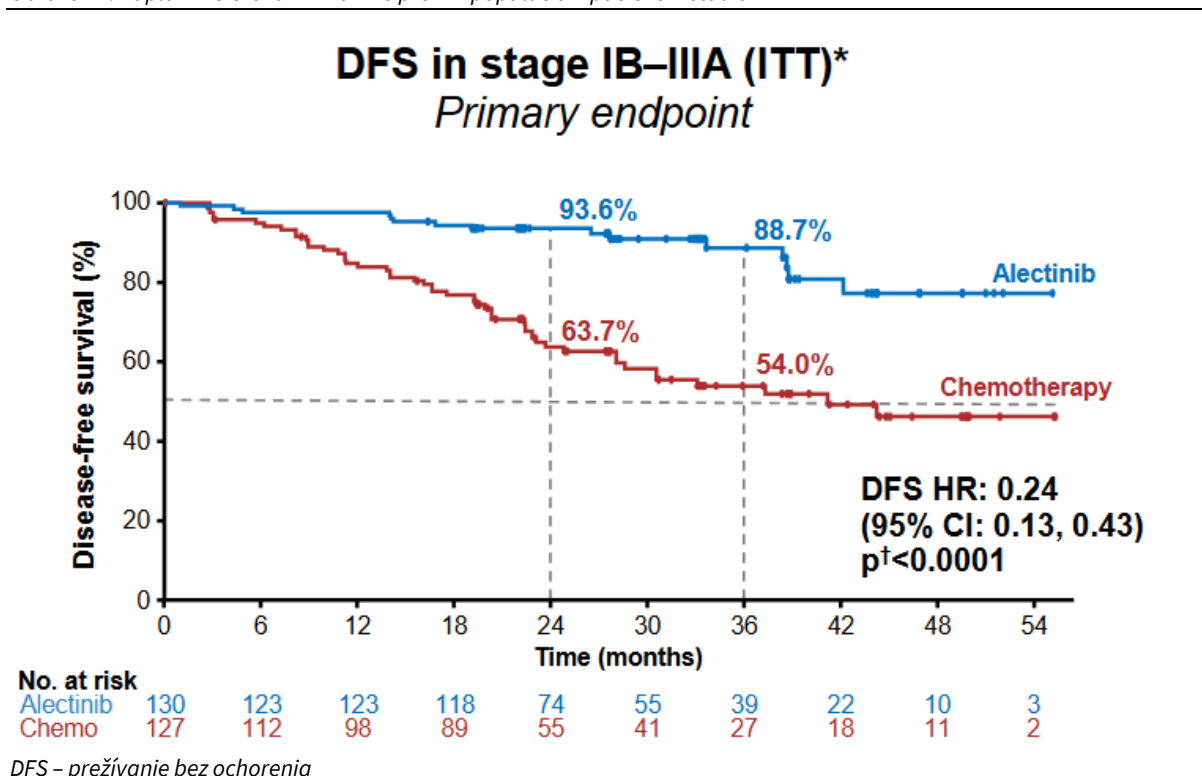
OS – celkové prežívanie; HR – pomer rizík; NE – nie je možné odhadnúť

[13 prevzaté z 1]

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

DFS (= prežívanie bez ochorenia)

Obrázok 4: Kaplan-Meierova krivka DFS pre ITT populáciu – pacienti v štádiu IB-IIIa



DFS – prežívanie bez ochorenia

[13 prevzaté z 15]

Tabuľka 9: Výsledky DFS pre ITT populáciu – pacienti v štádiu IB-IIIa

	ALE (n=130)	ChT (n=127)
Pacienti s udalosťou	15 (11,5 %)	50 (39,4 %)
Medián DFS (95 % CI), mesiace	NE (NE, NE)	41,3 (28,5 - NE)
Stratifikované HR (95 % CI)	0,24 (0,13 - 0,43)	
p-hodnota (stratifikované long-rank testom)	0,0001	
24-mesačné DFS (95 % CI)	93,6 (89,38 - 97,91)	63,7 (54,59 - 72,90)
Pacienti zostávajúci v riziku	74	55
36-mesačné DFS (95 % CI)	88,7 (81,76 - 95,63)	54,0 (43,73 - 64,21)
Pacienti zostávajúci v riziku	39	27

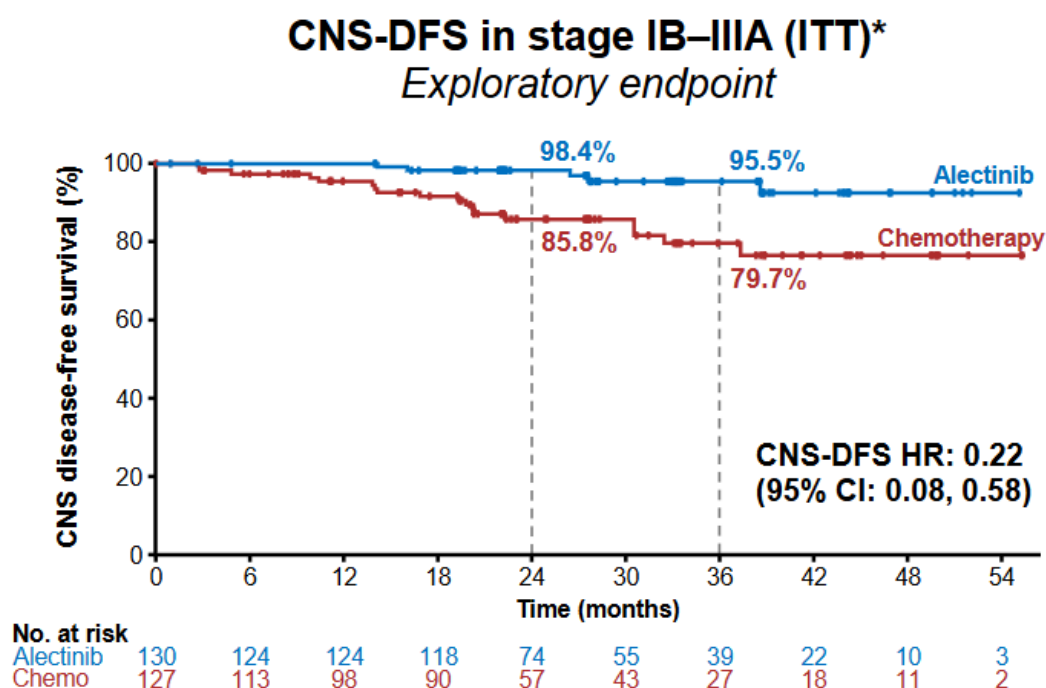
OS – celkové prežívanie; HR – pomer rizík; NE – nie je možné odhadnúť

[13 prevzaté z 1]

⁵ Interval spoľahlivosti (CI, z angl. Confidence Interval)

CNS-DFS (= čas bez rekurencie ochorenia do centrálneho nervového systému)

Obrázok 5: Kaplan-Meierova krivka CNS-DFS pre ITT populáciu – pacienti v štádiu IB-IIIa



[13 prevzaté z 15]

Tabuľka 10: Výsledky CNS-DFS pre ITT populáciu

	ALE (n=130)	ChT (n=127)
Pacienti s udalosťou (%)	5 (3,8 %)	18 (14,2 %)
Medián času do rekurencie do CNS (95 % CI), mesiace	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratifikované HR (95 % CI)	0,22 (0,08 - 0,58)	
p-hodnota (stratifikované long-rank testom)	.6	
24-mesačné CNS-DFS (95 % CI)	98,4 % (96,1 – 100)	85,8 % (78,8 – 92,8)
Pacienti zostávajúci v riziku	74	57
36-mesačné CNS-DFS (95 % CI)	95,5 (90,99 - 99,99)	79,7 (70,44 - 89,03)
Pacienti zostávajúci v riziku	39	27

HR – pomer rizík; NE – nie je možné odhadnúť; CNS-DFS – čas do rekurencie ochorenia do CNS alebo do smrti

[prevzaté z 1, upravené podľa 13]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života bola hodnotená v štúdiu ALINA prostredníctvom dotazníka SF-36 a EQ-5D.

SF-36 obsahuje 36 položiek v 8 subškálach. Odpovede sa hodnotia na škále 0-100, kde vyššie skóre znamená lepší zdravotný stav. Subškály sú rozdelené do 2 hlavných domén:

- **Psychické zdravie** (z angl. Mental Component Summary, **MCS**)
- **Fyzické zdravie** (z angl. Physical Component Summary, **PCS**)

Dotazník bol vyplnený na začiatku štúdie (východiskové skóre), každé tri týždne až do 12. týždňa a potom každých dvanásť týždňov až do rekurencie ochorenia, stiahnutia súhlasu, úmrtia alebo 96. týždňa (alebo ekvivalentnej následnej návštevy po chemoterapii).

⁶ DR vo FER nesprávne uviedol niektoré údaje v zodpovedajúcej tabuľke; p-hodnota pre HR nie je známa.

Na začiatku štúdie boli skóre MCS a PCS porovnateľné medzi liečebnými skupinami, pričom väčšina východiskových hodnôt bola pod normou bežnej populácie (pod 50). Počas celej štúdie sa zachovala vysoká miera vyplnenia dotazníkov, presahujúca 90 %.

Výsledky sú zobrazené na obrázkoch nižšie (Obrázok 6, Obrázok 7).

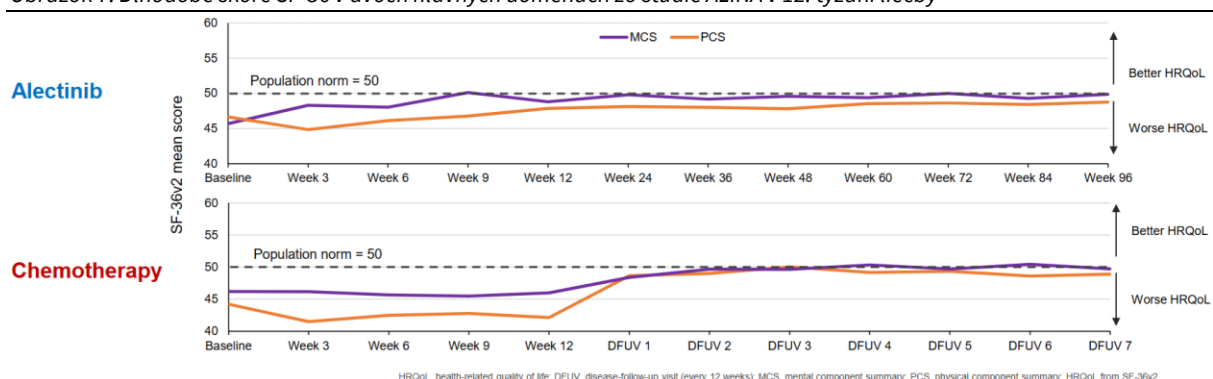
Obrázok 6: Skóre SF-36 v dvoch hlavných doménach zo štúdie ALINA v 12. týždni liečby

	Minimal important difference ^{1,2}	MMRM adjusted mean change from baseline at Week 12 (95% CI)			
		Alectinib	Chemotherapy	Difference (alectinib – chemo)*	
MCS	± 3	+ 3.65 (1.96, 5.35)	- 2.24 (-4.05, -0.43)	+ 5.89 (3.41, 8.37)	<div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 5px;"> <div style="display: flex; align-items: center;"> Improvement in HRQoL ≥ positive MID</div> <div style="display: flex; align-items: center;"> Decline in HRQoL ≥ negative MID</div> <div style="display: flex; align-items: center;"> Clinically meaningful difference between arms*</div> </div>
PCS	± 2	+ 1.10 (-0.02, 2.21)	- 0.40 (-1.59, 0.78)	+ 1.50 (-0.13, 3.13)	

MCS= Psychické zdravie (z angl. Mental Component Summary); PCS Fyzické zdravie (z angl. Physical Component Summary)

[15]

Obrázok 7: Dlhodobé skóre SF-36 v dvoch hlavných doménach zo štúdie ALINA v 12. týždni liečby



[15]

EQ-5D je štandardizovaný dotazník kvality života. Obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia), ktoré pacient hodnotí na päťstupňovej škále.

Skóre merané prostredníctvom vizuálnej analógovej škály (VAS) sa pohybuje od 0 do 100 a indexová utilita od 0 do 1, pričom vyššie hodnoty znamenajú lepší zdravotný stav.

Výsledky z dotazníka EQ-5D zo štúdie ALINA nie sú verejne publikované a neboli nám počas hodnotenia k dispozícii. Anglický NICE v hodnotení ALE v rovnakej indikácii vyzval DR na doplnenie týchto výsledkov. Hoci výsledky nie sú verejné, NICE vo svojom hodnotení konštatuje, že v dotazníku EQ-5D sa v 12. týždni preukázal minimálny vplyv liečby v oboch skupinách, a to z hľadiska indexovej utility aj z hľadiska utility meranej prostredníctvom VAS. V skupine s ALE zostalo skóre takmer identické s východiskovým stavom. V skupine s ChT sa pozorovali len veľmi mierne zmeny. 96. týždni, respektíve pri kontrolnej návšteve 7, došlo v oboch skupinách k miernemu zlepšeniu skóre oproti 12. týždňu [16 str. 394].

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť ALE bola hodnotená na základe klinickej štúdie ALINA, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.1. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (n = 128 v ramene ALE a n = 120 v ramene ChT).

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

U pacientov liečených ALE sa prevažne vyskytli mierne až stredne závažné (stupeň 1/2) nežiaduce účinky (z angl. Adverse events, AE). Najčastejšie sa vyskytovalo zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi, zápcha a zmeny v pečenných

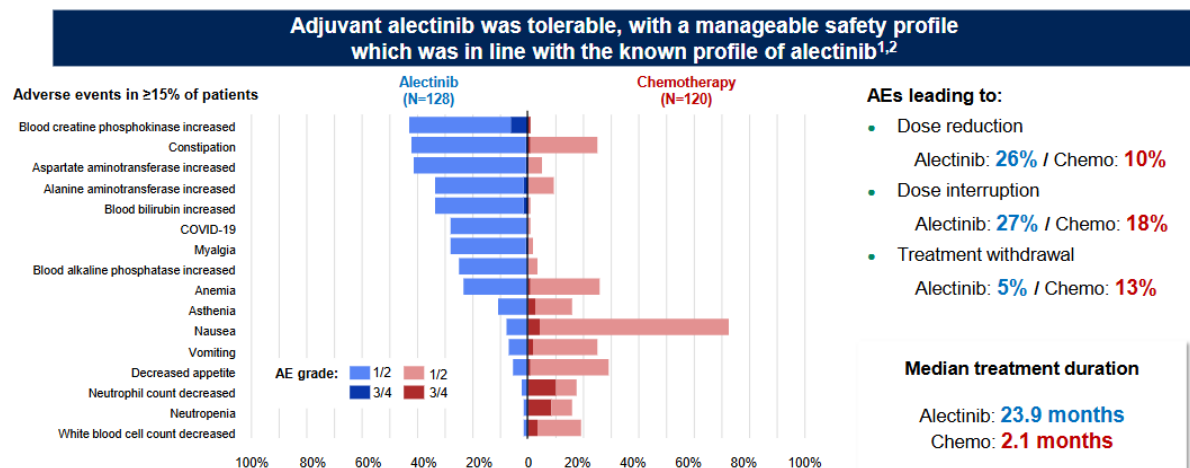
parametroch. Liečba ChT bola spojená s vyšším výskytom neutropénie, anémie a vracania, pričom závažné AE (stupeň 3/4) sa vyskytovali častejšie (Obrázok 8).

Pri ALE bolo potrebné častejšie upravovať dávkovanie – zníženie dávky u 26 % pacientov (oproti 10 % pri ChT) a prerušenie liečby u 27 % pacientov (oproti 18 % pri ChT). Napriek tomu bolo ukončenie liečby menej časté pri ALE (5 %) v porovnaní s ChT (13 %).

Medián liečby dosahoval 23,9 mesiaca pri ALE, zatiaľ čo 2,1 mesiaca pri ChT.

Obrázok 8: AE vyskytujúce sa u viac ako 15 % pacientov v štúdiu ALINA

AEs occurring in ≥15% of patients



AE= nežiaduce udalosti (z angl. adverse events)

[15]

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

Alecensa sa podáva perorálne samotným pacientom. Liečbu má začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta.

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

Pri vyhodnotení validity klinickej štúdie ALINA sme vychádzali z hodnotenia NICE [16 str. 381].

Interná validita

- Najvýznamnejšou limitáciou štúdie ALINA je jej otvorený dizajn, kde pacienti aj vyšetrujúci lekári vedeli, ktorú liečbu pacient dostáva. Absencia zaslepenia môže viesť k skresleniu pri hodnotení výsledkov, najmä pri tých, ktoré zahŕňajú subjektívne posúdenie.
- Dáta pre DFS a OS boli v čase analýzy (jún 2023) nezrelé.
- Medzi skupinami liečenými ALE a ChT existovali určité rozdiely v základných charakteristikách, vrátane:
 - Viac pacientov mladších ako 65 rokov v skupine s ALE (79,2 % vs. 73,2 %).
 - Viac pacientov so štádiom IB v skupine s ALE.
 - Vyšší podiel žien v skupine s ALE (57,5 % vs. 46,5 %).
 - Viac pacientov, ktorí nikdy nefajčili, v skupine s ALE (64,6 % vs. 55,1 %).

Experti z externej hodnotiacej skupiny NICE (z angl. External Assessment Group, EAG) však považujú riziko skreslenia vyplývajúce z týchto rozdielov za nízke.

Externá validita

- Do štúdie ALINA boli zaradení ALK-pozitívny pacienti po kompletnej resekcii nádoru v štádiu TNM IB až IIIA. DR v navrhovanom IO nešpecifikuje štádium TNM.
- V štúdiu ALINA sa používalo 7. vydanie TNM klasifikácie, zatiaľ čo v súčasnosti je platné 8. vydanie a plánuje sa prechod na 9. vydanie. Táto rozdielnosť môže spôsobiť mierne odlišnosti v populácii pacientov vhodných na liečbu, no nepredpokladáme výrazné rozdiely medzi vydaniaми.
- Súčasťou inklúzy kritérií štúdie ALINA bol výkonnostný stav pacientov 0 – 1 podľa ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), ktorý nie je súčasťou navrhovaného IO.
- 55 % pacientov zahrnutých v štúdiu ALINA bolo ázijského pôvodu, čo nezodpovedá demografickej situácii na Slovensku. EAG ďalej poznamenáva, že priemerný vek pacientov v štúdiu ALINA bol nižší než očakávaný priemerný vek pacientov vo Veľkej Británii (54 vs. 70 rokov). Hoci nie sú dostupné údaje o priemernom veku pacientov na Slovensku, predpokladáme, že tento údaj bude bližší odhadu EAG. Experti EAG však považujú rozdiely vo veku a národnosti pacientov za akceptovateľné a nepredpokladajú významný vplyv na aplikovateľnosť výsledkov na Britskú populáciu. Rovnaký záver predpokladáme aj v kontexte slovenskej populácie.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
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 komparátory?

5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Na preukázanie nákladovej efektívnosti lieku Alecensa v porovnaní s relevantnými komparátormi DR predložil analýzu užitočnosti nákladov (z angl. Cost-Utility Analysis, CUA).

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Akceptujeme s neistotou predložené nastavenie DR. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** štúdiu ALINA ako zdroj údajov na modelovanie stavu DFS. Dáta pre OS a DFS zo štúdie ALINA sú však nezrelé – medián sledovania bol 27,8 mesiacov v ramene ALE a 28,4 mesiacov v ramene ChT, čo predstavuje významný zdroj neistoty.
- **Akceptujeme s neistotou** použité údaje pri modelovaní stavov:
 - nemetastatická rekurencia,
 - metastatická rekurencia (1. lúnia),
 - metastatická rekurencia (2. lúnia).

DR pri modelovaní týchto stavov vychádza z externých zdrojov – rôznych RCT a kohortových štúdií, z ktorých populácia a zloženie liečby priamo nezodpovedá populácii v modeli.

Použité zdroje údajov sú však zhodné s údajmi použitými v podaní NICE (TA1014). EAG identifikovala viaceré metodologické obmedzenia vo výbere týchto dát, ale pri testovaní alternatívnych možností konštatovala, že mali relatívne malý vplyv na výsledok [16 str. 441], preto zvolené údaje akceptujeme s neistotou.

5.1.3 Populácia

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.4 Klinická účinnosť

Celkové prežívanie (OS)

Neakceptujeme predpoklady použité DR pri modelovaní OS. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme s neistotou** použitie DFS ako surogátneho ukazovateľa pre OS. Dáta OS zo štúdie ALINA sú nezrelé – v štúdiu došlo vzhľadom na skoré štádium ochorenia k malému počtu úmrtí. DFS tak slúži ako

surogátny ukazovateľ, ktorý definuje prínos v modeli. DR v hodnotení pre NICE uvádza, že použitie DFS ako surrogátneho ukazovateľa bolo validované s klinickými onkológmi, ktorí predpokladajú, že prínos v DFS sa pretransformuje do prínosu v OS [16 str. 136]. ERG daný spôsob modelovania uznala a v hodnotení NICE sa k nemu podrobne nevyjadruje. Validitu použitia DFS ako surrogátneho ukazovateľa pre OS u pacientov s resekovateľným NSCLC podporuje aj publikovaný prehľadový článok z roku 2022 [17].

- **Neakceptujeme** predpoklad rovnakej pravdepodobnosti úmrtia u pacientov v stave DFS ako úmrtnosť všeobecnej populácie. Preferujeme úmrtnosť všeobecnej populácie adjustovať o faktor 1,25 v súlade s hodnotením Tecentriq 26A/2022 [18]. Vzhľadom na nízky počet udalostí v štúdiu ALINA a aplikovaný predpoklad vyliečenia väčšiny pacientov v piatom roku je riziko úmrtnosti v stave DFS definované prevažne úmrtnosťou všeobecnej populácie vychádzajúcej z úmrtnostných tabuliek Slovenskej republiky z roku 2023 [19]. Túto úmrtnosť preferujeme adjustovať o faktor 1,25, keďže pacienti môžu mať vzhľadom na preknané nádorové ochorenie vyššie riziko úmrtnosti ako všeobecná populácia. Faktor 1,25 vychádza z publikácie Janssen-Heijnen et al. [20] a bol uplatnený aj v hodnotení NICE lieku Alecensa v predmetnej indikácii, ako aj v hodnotení lieku Tecentriq (26A/2022) v indikácii adjuvantnej liečby NSCLC [18]. EAG v hodnotení NICE uvádza, že nie je jasné, či je adjustovanie mortality o faktor 1,25 opodstatnené, pretože názory klinických odborníkov sa rôznia. Tento predpoklad preto považujeme za zdroj pozitívnej neistoty. Aplikovanie uvedenej zmeny zvyšuje ICUR o 2,3-tisíc €/QALY.
- **Akceptujeme s neistotou** modelovanie OS v stavoch nemetastatickej rekurencie, metastatickej rekurencie – 1. línie a metastatickej rekurencie – 2. línie, nakoľko údaje o OS pochádzajú z externých zdrojov (bližšie popísané v časti 5.1.2).

Prežívanie bez ochorenia (DFS)

Akceptujeme s neistotou základné predpoklady používané pri modelovaní stavu DFS. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR modeluje stav DFS na základe KM dát pre rameno intervencie a komparátora zo štúdie ALINA, ktoré následne extrapoluje na celoživotný časový horizont. Dáta zo štúdie ALINA sú však nezrelé – medián sledovania bol 27,8 mesiacov v ramene ALE a 28,4 mesiacov v ramene ChT, čo predstavuje neistotu v kontexte dlhodobého modelovania.
- DR extrapoluje dáta použitím log-logistickej extrapolácie spoločne pre obe ramená. Toto spoločné modelovanie zvolil na základe splneného predpokladu proporcionality rizík, čo dokladá grafom logaritmickeho kumulatívneho rizika v čase a výsledkami testu Schoenfeldových reziduí vo FER. EAG v hodnotení NICE preferuje nezávislú parametrizáciu kriviek – Weibullovo extrapoláciu pre ALE a log-logistickú pre ChT. EAG uvádza, že uvedená zmena vedie k zníženiu ICUR. Pri spoločných extrapoláciách EAG odporúča log-normálnu namiesto log-logistickej extrapolácie kvôli lepšej zhode s odhadmi klinických odborníkov, čo naopak vedie k zvýšeniu ICUR. Vo všeobecnosti uprednostňujeme samostatné modelovanie kriviek. Keďže však DR preukázal zachovanie proporcionality rizík a preferované nastavenie NICE so samostatnými extrapoláciami znižuje ICUR, akceptujeme spoločné modelovanie tak, ako ho modeluje DR s využitím log-logistickej extrapolácie. Pri spoločnom modelovaní považujeme NICE preferovanú log-normálnu extrapoláciu za nadhodnocujúcu prežívanie pacientov.

Podiel typu udalostí v stave DFS

Neakceptujeme modelovanie podielov typu udalosti (nemetastatická rekurencia, metastatická rekurencia alebo smrť) v stave DFS na základe údajov zo štúdie ALINA zvlášť pre rameno intervencie a pre rameno komparátora. Preferujeme použitie rovnakých (poolovaných) údajov pre obe ramená, keďže DR nedodal dôkazy preukazujúce vplyv liečby ALE na podiel typu rekurencie. Tento prístup bol preferovaný aj v NIHO hodnotení Tecentriq 26A/2022. Uvedená zmena zvyšuje ICUR o 486 €/QALY.

Predpoklad vyliečenia pacientov v stave DFS

Neakceptujeme nižšie uvedený predpoklad DR ohľadom miery vyliečenia pacientov:

- 95 % pacientov sa považuje za vyliečených po 5 rokoch
- 100 % pacientov sa považuje za vyliečených po 10 rokoch

DR uvádza, že daný odhad vychádza z diskusii klinických odborníkov [1]. V hodnotení Tecentriq v indikácii adjuvantnej liečby NSCLC [18] sa predpokladalo vyliečenie u 91,5 % pacientov po 6 rokoch v ramene intervencie a

po 5 rokoch v ramene komparátora. V prípade lieku Tecentriq je však tento liek podaný až po liečbe chemoterapiou. V hodnotení NICE lieku Alecensa v rovnakej indikácii bol uplatnený predpoklad 91 % vyliečených pacientov po 10 rokoch.

Vo FEM preferujeme aplikovať predpoklad 91,5 % vyliečených pacientov v piatom roku. Tento odhad je bližší predpokladom použitým v hodnotení Tecentriq a NICE. Uvedená zmena zvyšuje ICUR o 396 €/QALY.

Modelovanie po rekurencii ochorenia

Akceptujeme s neistotou spôsob modelovania prechodových pravdepodobností v následných líniiach. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Prežívania bez progresie (z angl. progression-free survival, PFS) a celkového prežívania (OS) v následných líniiach liečby DR modeluje s využitím externých zdrojov, čo predstavuje zdroj neistoty.
- Na dlhodobé modelovanie DR používa exponenciálnu extrapoláciu pre všetky stavy. Túto metódu zvolil, pretože zabezpečuje konštantnú mieru rizika vzniku udalosti v čase, čím zjednodušuje modelovanie. EAG s týmto prístupom nesúhlasila a preferovala použitie časovo premenlivých extrapolácií, individuálne zvolených pre jednotlivé zdravotné stavy. Toto nastavenie EAG viedlo k zníženiu ICUR. V súlade s NIHO hodnotením Tecentriq 26A/2022 a vzhľadom na to, že nastavenie NICE s využitím časovo premenlivých extrapolácií viedlo k zníženiu ICUR, akceptujeme s neistotou použitie exponenciálnej extrapolácie vo všetkých stavoch v následných líniiach.
- Zloženie následnej liečby je modelované rôzne pre rameno ALE a pre rameno ChT. Konkrétne percentuálne zastúpenie vychádza z prieskumu dodaného DR [8], do ktorého bolo zapojených 5 slovenských odborníkov. V ramene ALE je modelovaný vyšší prínos vyplývajúci z následných línii oproti ramenu ChT.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

Akceptujeme nastavenie DR, v ktorom nepredpokladá vyprchanie prínosu. Dostupné výsledky nenaznačujú vyprchanie prínosu, a vzhľadom na aplikovaný predpoklad vyliečenia 91,5 % pacientov v piatom roku nepovažujeme vyprchanie účinku ALE po tomto čase za relevantné.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.6 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.7 Náklady

Čas na liečbe (z angl. time on treatment, TOT)

- **Akceptujeme** modelovanie času na liečbe v stave DFS pre rameno intervencie aj komparátora podľa údajov zo štúdie ALINA.
- **Akceptujeme s neistotou** modelovanie zotrvania na liečbe v následných líniiach založené na mediánovej hodnote namiesto TTOT (time-to-off treatment). DR vo FER uvádza, že mediánovú hodnotu zvolil z dôvodu, že nie všetky zdroje použité pri modelovaní účinnosti následnej liečby poskytujú KM dáta pre TTOT. DR v analýze citlivosti preukázal, že zmena dĺžky trvania jednotlivých liečob v následnej línii nemá významný vplyv na výsledok. Vzhľadom k uvedenému nastavenie DR akceptujeme s neistotou.

Jednotkové náklady na lieky

- Náklady na liek Alecensa v hodnotenej indikácii sme upravili v súlade s diskusiou v časti 3.7. na 4 496,8 €. Uvedená zmena znižuje ICUR o 1,7-tisíc €/QALY.

- DR modeluje náklady na lieky v ramene komparátora na základe ZKL z 12/2024. V dôsledku zníženia DPH na lieky od 1/2025 je aktuálna úhrada za modelované režimy v komparatívnom ramene nižšia ako v 12/2024. Vzhľadom k tomu, že sa jedná o režimy s nízkou úhradou a aktualizovanie úhrad podľa platného ZKL by malo zanedbateľný vplyv na výsledok sme uvedenú zmenu do modelu nezpracovali.
- **Akceptujeme** ostatné predpoklady používané pri modelovaní nákladov na intervenciu a komparátor. V štúdiu ALINA bolo použité iné percentuálne zastúpenie chemoterapeutických režimov v ramene komparátora ako modeluje DR. DR modeluje zastúpenie režimov na základe odhadu odborníkov (Tabuľka 6). Vzhľadom na predpoklad rovnakej účinnosti a podobnú nízku úhradu daných režimov, má zmena percentuálneho zastúpenia podľa štúdie ALINA zanedbateľný vplyv na výsledok.

Náklady na následnú liečbu

- **Neakceptujeme** jednotkové náklady na lieky používané v 1. a 2. línii liečby. DR pri určovaní nákladov na jednotlivé lieky vychádzal zo ZKL platného ku dňu 12/2024. Predmetné lieky majú však na Slovensku uzavreté MEA zmluvy, podľa ktorých je úhrada vychádzajúca z aktuálneho ZKL (04/2025) a dohodnutej zľavy nasledovná:
 - Alektinib: [REDACTED]
 - Brigatinib: [REDACTED]
 - Lorlatinib: [REDACTED]
 Aktuálne platné úhrady sme do modelu zapracovali. Uvedená zmena zvyšuje ICUR o [REDACTED] €/QALY.
- Ostatné predpoklady používané pri modelovaní nákladov na následnú liečbu akceptujeme.

Ostatné náklady

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Akceptujeme predložené nastavenie DR.

DR pri ALE nezahŕňa náklady za nespotrebované balenie do modelovania, čo sa líši od nášho bežného postupu pri perorálnych liekoch. Štandardne by sme počítali so zahrnutím nákladov na polovicu nespotrebovaného balenia. V tomto prípade však považujeme prístup DR za opodstatnený vzhľadom k tomu, že dĺžka modelovaných cyklov (1 mesiac) je porovnateľná s trvanlivosťou jedného balenia (28 dní), model neobsahuje korekciu na polovicu cyklu, a celková dĺžka liečby je obmedzená na maximálne obdobie 24 mesiacov.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledky v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. V NIHO nastavení dosahuje ALE ICUR voči ChT vo výške ■■■ €/QALY, pričom prahová hodnota je 67,95-tisíc €/QALY. ALE dosahuje klinický prínos voči ChT ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €.

ALE pri uvedenom nastavení spĺňa podmienku nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z.

Tabuľka 11: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO – porovnanie ALE voči ChT

Výsledky	ALE	ChT
Roky života (nediskontované)		
DFS	■■■	■■■
Nemetastatická rekurencia	■■■	■■■
Metastatická rekurencia 1L	■■■	■■■
Metastatická rekurencia 2L	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■
QALY		
DFS	■■■	■■■
Nemetastatická rekurencia	■■■	■■■
Metastatická rekurencia 1L	■■■	■■■
Metastatická rekurencia 2L	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■
Náklady		
DFS Spolu	■■■	■■■
Liečba	■■■	■■■
Manažment AE	■■■	■■■
Ostatné náklady	■■■	■■■
Nemetastatická rekurencia – spolu	■■■	■■■
Liečba	■■■	■■■
Manažment AE	■■■	■■■
Ostatné náklady	■■■	■■■
Metastatická rekurencia 1L – spolu	■■■	■■■
Liečba	■■■	■■■
Manažment AE	■■■	■■■
Ostatné náklady	■■■	■■■
Metastatická rekurencia 2L – spolu	■■■	■■■
Liečba	■■■	■■■
Manažment AE	■■■	■■■
Ostatné náklady	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■
ALE vs. ChT		
Inkrementálne QALY	-	■■■
Inkrementálne náklady (€)	-	■■■
ICUR (€/QALY)	-	■■■
Prahová hodnota (€/QALY)	-	67 951

[NIHO spracovanie na základe FEM]

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 12: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Vzhľadom k tomu, že ALE voči ChT dosahuje ICUR výrazne pod prahovou hodnotou považujeme neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti za nízku. To znamená, že vnímame nízke riziko, že nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

Napriek tomu, sme však identifikovali v procese hodnotenia viaceré zdroje neistoty. Najvýznamnejšie zdroje neistoty uvádzame v bodoch nižšie:

- Nezrelé dáta pre DFS a OS zo štúdie ALINA.
- Použitie DFS ako surogátneho ukazovateľa pre OS.
- Použitie externých dát pri modelovaní následných línií.
- Spoločné modelovanie s použitím log-logistickej extrapolácie v stave DFS pre rameno intervencie aj komparátora.
- Použitie exponenciálnej extrapolácie (konštantné riziko v čase) pri modelovaní následných línií.
- Modelovanie zotrvania na liečbe v následných líniách založené na mediánovej hodnote namiesto TTOT.

Pozitívne neistoty:

- Adjustovanie všeobecnej mortality o faktor 1,25 považujeme za konzervatívne nastavenie.
- V nastavení NIHO vychádza hodnota ICUR pod prahovou hodnotou s dostatočnou rezervou. Táto skutočnosť predstavuje významnú pozitívnu neistotu.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme použité náklady na liek Alecensa modelované v modeli dopadu na rozpočet. Tieto náklady sme upravili v súlade s diskusiou v časti 3.7. na 4 496,8 €.

Akceptujeme ostatné predpoklady DR uplatnené pri modelovaní dopadu na rozpočet.

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Vzhľadom na neistý termín kategorizácie v hodnotení uvádzame výsledky iba za časové obdobia (plávajúce roky).

Tabuľka 13: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	13	13	14
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	12	22
Náklady na ALE pri úhrade 4496,80 €* 	378 293 €	1 063 318 €	1 414 093 €
Náklady na nahrádzanú liečbu (ChT)	2 908 €	3 066 €	3 228 €
Spolu čistý dopad	375 385 €	1 060 251 €	1 410 865 €

*ALE je pri oficiálnej úhrade 4496,80 € nákladovo efektívny

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
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?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
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?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
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 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 neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Klinické dáta preukázali prínos liečby ALE v porovnaní s ChT pri prežívaní bez ochorenia a pri čase bez rekurencie ochorenia do CNS u pacientov po resekcii resekovaným ALK-pozitívnym NSCLC.

Profesionálne hodnoty (F0007)

Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve úhrady ALE na profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti alebo zdravotníckych pracovníkov.

Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie ALE spotrebuje časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet je uvedený časti 6

7.2. Organizačné aspekty

Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)

ALE je podávaný perorálnou cestou samotným pacientom. Proces poskytovania ALE je tým jednoduchší v porovnaní s adjuvantnou ChT vzhľadom k tomu, že ChT sa podáva intravenózne zdravotníckym pracovníkom každé 3 týždne po dobu 4 cyklov.

Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Na základe navrhovaného preskripčného obmedzenia by mal rozhodovať o tom, či je pacient spôsobilý na liečbu ALE onkológ.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Počas hodnotenia sme nedostali vstup žiadnej patientskej organizácie a teda nedokážeme adekvátne zhodnotiť patientske očakávania vstupu ALE na adjuvantnú liečbu ALK-pozitívneho NSCLC.

Pacienti, ktorí poskytli vstup pre hodnotenie NICE, vnímajú prínos ALE najmä v znížení rizika relapsu ochorenia a v znížení rizika rozšírenia ochorenia do CNS [16 str. 315].

Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Počas hodnotenia neboli identifikované špecifické informácie k rovnosti v prístupe liečbe ALE.

Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Vzhľadom k tomu, že ALE v porovnaní s ChT preukázal prínos pri prežívaní bez ochorenia a pri čase bez rekurencie ochorenia do CNS očakávame tiež pozitívny vplyv na prácu a každodenný život. Pacienti, ktorí poskytli vstup do hodnotenia NICE tiež považujú za výhodu perorálne podávanie ALE [16 str. 315].

Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pri adjuvantnej liečbe NSCLC je potrebné, aby lekár pri komunikácii s pacientom dobre popísal dostupné možnosti, ich predpokladané účinky a riziká s nimi spojené.

Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

- U všetkých pacientov s poruchou funkcie pečene sa odporúča monitorovanie.
- Bezpečnosť a účinnosť u osôb pod 18 rokov neboli stanovené.
- Chýbajú tiež údaje o bezpečnosti a účinnosti ALE pre pacientov nad 80 rokov.
- Nie sú k dispozícii údaje o užívaní ALE v tehotenstve avšak štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu.

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

Autori

Mgr. Henrieta Oravcová, PhD.

Mgr. Ivan Piovarči, PhD.

Rola autorov: HO je prvou autorkou hodnotenia; IP je druhým autorom hodnotenia.

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

Oravcová H., Piovarči I.: Liečivo alektinib (Alecensa) na adjuvantnú liečbu pacientov s ALK-pozitívnym nemalobunkovým karcinómom pľúc po kompletnej resekcii nádoru. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL157; 2025; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA. 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 v prípade ich zapojenia boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

NIHO je zodpovedný 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.eunethta.eu). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

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

8. Zdroje

- [1] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Alecensa (Alektinib) a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 35916. Dostupné 3.4.2025 z: kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35916 Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [2] Lung Cancer Clinical Guidelines: Surgery; Dostupné online 3.4.2025 z: [mc_lung_guidelines_draft_for_publication_surgery.pdf](#)
- [3] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:39-51
- [4] Hendriks, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(4):339-357
- [5] Lehotská a kol. Štandardný postup na výkon prevencie karcinómu pľúc metódou skríningu rizikových skupín - skrínung karcinómu pľúc. Dostupné na: <https://health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>.
- [6] Remon J, Soria JC, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1637-1642. doi:10.1016/j.annonc.2021.08.1994
- [7] Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(4):249-274. doi:10.6004/jnccn.2204.0023
- [8] Prieskum DR – Zdravotná starostlivosť u pacientov s ALK+ NSCLC; Súhrnná správa z konzultácie s odborníkmi
- [9] EMA; Alecensa – Súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné dňa 05.4.2025 z: [Alecensa, INN-alectinib](#)
- [10] CHMP summary of post-authorisation positive opinion for Alecensa; Dostupné 5.4.2025 z: [Alecensa II-47, INN-alectinib](#)
- [11] Alecensa (Alectinib); EMA. Dostupné 5.4.2025 z: [Alecensa | European Medicines Agency \(EMA\)](#)
- [12] Pignon, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552-3559.
- [13] ALINA – Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, et al. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(14):1265-1276. doi:10.1056/NEJMoa2310532
- [14] ALINA poster – Alectinib vs Chemotherapy in Non-Asian Patients with Resected ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer from the ALINA trial. Dostupné online 6.4.2025 z: <https://medically.roche.com/content/dam/pdmahub/restricted/oncology/iaslc-naclc-2023/IASLC-NALCL-2023-presentation-barlesi-alectinib-vs-chemotherapy-in-non-asian-patients.pdf>
- [15] Makoto Nishio et al. Health-related quality of life (HRQoL) results for adjuvant alectinib vs chemotherapy in patients with resected ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Data from ALINA. *JCO* 42, 8006-8006(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8006 Dostupné 7.4.2025 online z: [Health-related quality of life \(HRQoL\) results for adjuvant alectinib vs chemotherapy in patients with resected ALK+ non-small cell lung cancer \(NSCLC\): data from ALINA - oncology-annual-meeting-2024-presentation-nishio-health-related-quality-of-life.pdf](#)
- [16] NICE – Alectinib for adjuvant treatment of ALKpositive non-small-cell lung cancer [ID6368]; Committee Papers; Dostupné online 7.4.2025 z: [TA1014 Alectinib for adjuvant treatment of ALK-positive non-small-cell lung cancer: committee papers 13/11/2024](#)
- [17] Abogunrin, S et al.; Disease-Free Survival as a Potential Surrogate Endpoint for Overall Survival in Patients With Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-Analyses; *Value in Health*, Volume 25, Issue 12, 2022
- [18] Grajcarová, L., Tomek, F., Kozák, D., Palenčár, M.; Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc v adjuvantnom režime po kompletnej resekcii a po chemoterapii na báze platiny. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26A; 2023; Bratislava: NIHO.
- [19] Štatistický úrad Slovenskej republiky. Demografické a sociálne štatistiky - Tabuľky života 1992 - 2023.
- [20] Janssen-Heijnen, M., van Steenbergen, L., Steyerberg, E., Visser, O., De Ruyscher, D., & Groen, H. Long-term excess mortality for survivors of non-small cell lung cancer in the Netherlands. *Thoracic Oncology* 2012; 7(3): 496-502.; DOI: 10.1097/JTO.0b013e318241f80b

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva alektinib (Alecensa) v predmetnej indikácii nekomunikovali prostredníctvom akejkoľvek výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z., ani žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty.