

Originalas nebus siunčiamas



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2019-09-04

Nr. (A.P.)2R-
21120

Kopija:
Takeda, UAB
El. paštas: lt-info@takeda.com,
arvydas.mockus@takeda.com

Į 2019-04-26

Nr.(10.3.2.1-
25)10-288

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

Alunbrig (brigatinibas). Plėvele dengtos tabletės 30 mg; kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg brigatinibo. Lizdinė plokštelė, N56., ATC kodas - L01XE43.

Dozavimas: rekomenduojama pradinė Alunbrig dozė yra 90 mg vieną kartą per parą pirmas 7 paras, po to 180 mg vieną kartą per parą. Jei Alunbrig vartojimas pertraukiamas 14 parų ar ilgesniam laikotarpiui dėl kitokių priežasčių nei nepageidaujamos reakcijos, gydymą reikia atnaujinti skiriant 90 mg vieną kartą per parą dozėmis 7 paras prieš padidinant iki ankščiau toleruotos dozės. Jei dozė praleidžiama arba po jos suvartojimo pasireiškia vėmimas, papildomos dozės vartoti nereikia ir kitą dozę reikia suvartoti įprastu laiku. Gydymas turi būti tęsiamas tol, kol matoma klinikinė nauda.

Veikimo mechanizmas: brigatinibas yra tirozino kinazės inhibitorius, veikiantis ALK, c-ros onkogeną 1 (ROS1) ir insuliną atitinkančio augimo faktoriaus 1 receptorių (IGF 1R). In vitro ir in vivo tyrimų metu brigatinibas slopino ALK autofosforilinimą ir ALK skatinamą signalus perduodančio baltymo STAT3 fosforilinimą.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Alunbrig kaip monoterapija skirtas gydyti teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergančius suaugusius pacientus, kurie ankščiau buvo gydyti krizotinibu.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Alunbrig kaip monoterapija skirtas gydyti teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergančius suaugusius pacientus, kurie ankščiau buvo gydyti krizotinibu. TLK-10-AM kodai - C34. Šiuo metu Lietuvoje kompensuojami preparatai išplitusiam NSLPV su nustatyta teigiama ALK pagal A ir C sąrašą:

Skiriama sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka:

- Cisplatina
- Karboplatina
- Docetakselis
- Vinolerbinas
- Etopozidas
- Gemcitabinas
- Topotekanas
- Paklitakselis

Pirmaeiliam gydymui:

- Pemetreksedas - skiriamas pirmaeiliam ir antraeiliam nesmulkiaūstelinio plauūū vūžio gydymui. Arba skiriamas palaikomajam gydymui pacientams, kuriū liga tuojau pat po keturiū pirmaeilio gydymo *Pemetrexedum* ir platinos preparato deriniu kursū neprogresuoja, ir kuriems pirmaeiliam gydymui buvo skiriamas pirmiau nurodytū vaistiniū preparatū derinys. *Pemetrexedum* negali būti skiriamas antraeiliam gydymui pacientams, kuriems šis vaistinis preparatas buvo skirtas palaikomajam gydymui.
- Krizotinibas - pirmaeiliam gydymui suaugusiesiems, sergantiems teigiamu anaplazinės limfomos kinazės atūvilgiu išplitusiu nesmulkiujū lūsteliū plauūū vūžiu.
- Alektinibas - skiriamas pirmaeiliam gydymui suaugusiesiems, sergantiems teigiamu anaplazinės limfomos kinazės atūvilgiu išplitusiu nesmulkiujū lūsteliū plauūū vūžiu.
- Ceritinibas - pirmaeiliam gydymui suaugusiesiems, sergantiems teigiamu anaplazinės limfomos kinazės atūvilgiu išplitusiu nesmulkiujū lūsteliū plauūū vūžiu arba po anksūiau skirto gydymo krizotinibu.

Antraeiliam gydymui:

- Nintedanibas - skiriamas antraeiliam nesmulkiaūstelinio plauūū vūžio gydymui.
- Nivolumabas - skiriamas pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiaūsteliniu plauūū vūžiu, gydyti, kai liga progresuoja po taikyto gydymo chemoterapija platinos pagrindu. Pacientams, kuriems nustatyta aktyvinanūū EGFR mutacijū arba ALK teigiamū naviko mutacijū, prieš pradedant vartoti *Nivolumabum* taip pat turi būti skirtas tikslinis navikū gydymas.
- Atezolizumabas - skiriamas pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiaūsteliniu plauūū vūžiu, gydyti, kai liga progresuoja po taikyto gydymo chemoterapija platinos pagrindu. Pacientams, kuriems nustatyta aktyvinanūū EGFR mutacijū arba ALK teigiamū naviko mutacijū, prieš pradedant vartoti *Atezolizumabum* taip pat turi būti skirtas tikslinis navikū gydymas.

1.3. Siūlomi apribojimai

Atitinka skyrimo indikaciją.

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balū skaiūū 5).

- *Kim, Dong-Wan, et al. "Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial." Journal*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Jei aprašytas randomizacijos metodas, ar jis tinkamas?		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Jei aprašytas dvigubo aklumo metodas, ar jis tinkamas?			Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
ALTA	1	1					1	3

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

3.2 Vaistinio preparato efektyvumas

ALTA – tarptautinis, multicentrinis, randomizuotas 1:1 (71 centras iš 18 šalių) 2-ios fazės, vienos šakos, atsitiktinių imčių atviras klinikinis tyrimas, kuriame buvo vertinama brigatinimo skirtingų dozuočių efektyvumas ir saugumas išplitusiu ar lokaliai pažengusiu NSLPV su ALK mutacija sergantiems pacientams, kurie anksčiau gydyti krizotinibu ir buvo nustatytas ligos progresavimas. Tyrimo metu pacientai atsitiktiniu būdu (santykiu 1:1) buvo suskirstyti į dvi gydymo grupes: A gr. brigatinibas buvo skiriamas per burną 90 mg kartą per parą (n = 112), B gr. brigatinibas buvo skiriamas per burną 180 mg kartą per parą su įvadine 90 mg doze kartą per parą pirmas 7 paras (n = 110). Pacientai įtraukti į tyrimą tarp 2014 m. birželio 4 d. ir 2015 m. rugsėjo 21 d., tyrėjo vertinti saugumo ir efektyvumo duomenys buvo 2016 vasario 29 d. Vidutinė stebėjimo trukmė A ir B grupėse buvo 7,8 (0,1 – 16,7) ir 8,3 (0,1 – 20,2) mėn., atitinkamai.

Įtraukimo kriterijai: į tyrimą įtraukti ≥18 metų amžiaus pacientai, sergantys lokaliai pažengusiu ar metastazavusiu ALK-teigiamu NSLPV; kuriems tyrėjas nustatė ligos progresavimą gydant krizotinibu, bent vieną išmatuojamą pažaidą pagal pagal solidinių navikų atsako į gydymą (RECIST, versija 1.1) kriterijus, pakankamą organų ir hematologinę funkciją, funkcinę būklę pagal ECOG ≤2. Išskyrus krizotinibą, pacientai neturėjo būti gydyti kitais ALK inhibitoriais, krizotinibu pirmąsias 3 dienas pirmos brigatinibo dozės laikotarpiu; citotoksine chemoterapija, tiriamaisiais vaistais arba radioterapija (išskyrus stereotaksinę [kūno] radiochirurgiją) pastarąsias 14 dienų; arba monokloniniais antikūniais pastarąsias 30 dienų.

Neįtraukimo kriterijai: pacientai, sirgę ar sergantys intersticine plaučių liga arba vaistų sukeltu pneumonitu, ar simptominėmis, neurologiškai nestabiliomis ar kortikosteroidų dozės didinimo reikalaujančiomis CNS metastazėmis.

Pagrindinė vertinamoji baigtis: patvirtintas objektyvaus atsako dažnis (ORR; objective response rate) pagal RECIST versijos 1.1 kriterijus (tyrėjo vertinimu);

Antrinės vertinamosios baigtys: 1) patvirtintas objektyvaus atsako dažnis (ORR; objective response rate) pagal RECIST versijos 1.1 kriterijus (nepriklausomo vertinimo komiteto duomenimis) 2) CNS atsakas (intrakranijinis patvirtintas objektyvaus atsako dažnis ir pacientų, kuriems nustatyto aktyvios smegenų metastazės, išgyvenamumas be ligos progresavimo), 3) Išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS, progression free survival) - laikas nuo randomizavimo iki ligos progresavimo datos, arba mirties nuo bet kokios priežasties datos, priklausomai nuo to, kas įvyko anksčiau, 4)

Bendras išgyvenamumas (OS, overall survival) - laikas nuo randomizavimo datos iki mirties nuo bet kokios priežasties datos. 5) Saugumas, gydymo toleravimas – nepageidaujamų poveikių dažnis ir sunkumas bei gydymo toksiškumo toleravimas, 6) Gyvenimo kokybės vertinimas

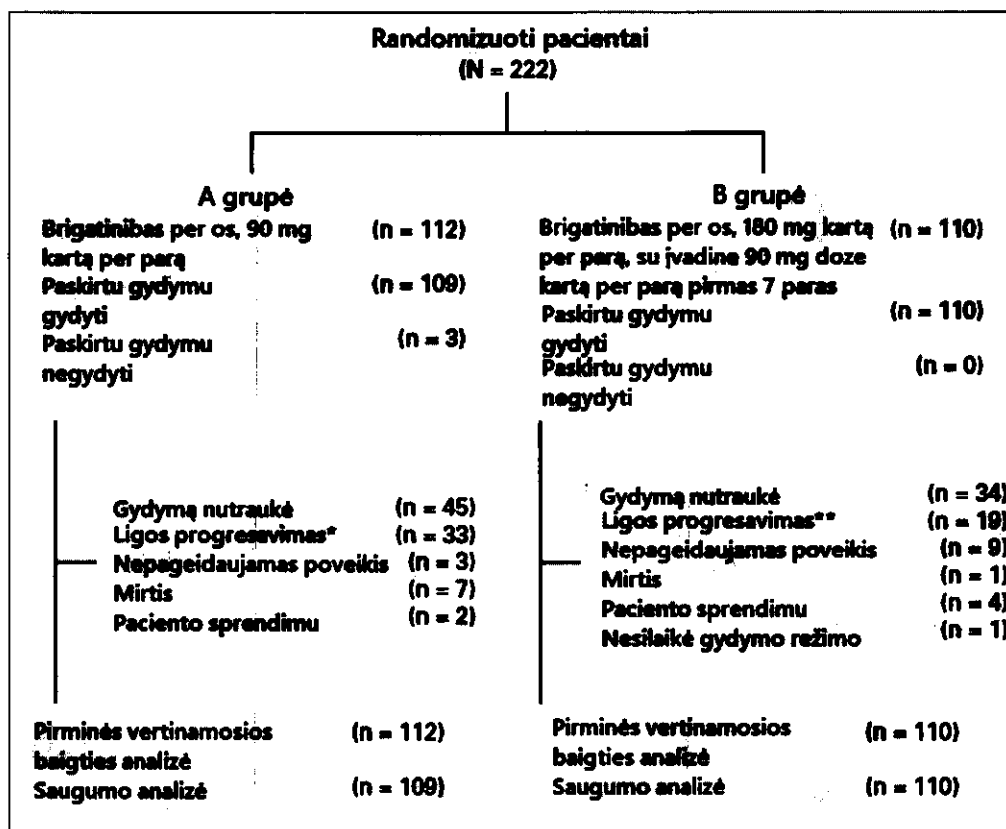
Pacientų charakteristikos abiejose gr. buvo gana homogeniškos, tačiau A gr. įtraukti pacientai buvo jaunesni nei B gr. pacientai (amžiaus mediana 50,5 ir 56,5 metai), ECOG-1 statusas A gr. buvo nustatytas 63 % pacientų B gr. 51 % pacientų. Taip pat A gr. nustatytos metastazės smegenyse prieš gydymą buvo 71 % pacientų, B gr. 67 %. Detalesnės pacientų charakteristikos pateikiamos lentelėje apačioje.

Charakteristikos	A grupė: brigatinibas per os 90 mg kartą per parą (n = 112);	B grupė: brigatinibas per os 180 mg kartą per parą, su įvadine doze* (n = 110)	Viso (n=222)
Amžiaus mediana, metais (intervalas)	50,5 (18-82)	56,5 (20-81)	54 (18-82)
Moterys, n (%)	62 (55)	64 (58)	126 (57)
Rasė, n (%)			
Baltieji	72 (64)	76 (69)	148 (67)
Azijiečiai	39 (35)	30 (27)	69 (31)
Kiti	1 (1)	4 (4)	5 (2)
Funkcinė būklė pagal ECOG, n (%)			
0	34 (30)	45 (41)	79 (36)
1	71 (63)	56 (51)	127 (57)
2	7 (6)	9 (8)	16 (7)
Rūkymas, n (%)			
Taip	40 (36)	47 (43)	87 (39)
Ne	71 (63)	63 (57)	134 (60)
Nežinoma	1 (1)	0	1 (<1)
Histologinis tipas, n (%)			
Adenokarcinoma	107 (96)	108 (98)	215 (97)
Adenoplokščialąstelinė karcinoma	1 (1)	0	1 (<1)
Plokščialąstelinė	2 (2)	1 (1)	3 (1)
Didelių ląstelių	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Mukoepidermoidinė karcinoma	1 (1)	0	1 (<1)
Metastazės smegenyse tyrimo pradžioje, † n (%)	80 (71)	74 (67)	154 (69)
Ankstesnės chemoterapijos, n (%)	83 (74)	81 (74)	164 (74)
Geriausias atsakas į ankstesnį gydymą krizotiniu, † n (%)			
Pilnas ar dalinis atsakas	71 (63)	73 (66)	144 (65)

Charakteristikos	A grupė: brigatinibas per os 90 mg kartą per parą (n = 112);	B grupė: brigatinibas per os 180 mg kartą per parą, su įvadine doze* (n = 110)	Viso (n=222)
Stabili liga	28 (25)	21 (19)	49 (22)
Progresuojanti liga	8 (7)	6 (5)	14 (6)
Nežinoma	5 (4)	10 (9)	15 (7)
Ankstesnių gydymo krizotinibu režimų kumuliacinės trukmės mediana, mėn. (intervalas)	11,3 (1-59)	13,2 (1-72)	12,6 (1-72)

Rezultatai

Vertinant 2016 m. vasario mėn. gautus rezultatus, iš viso tyrime liko A gr. 64 pacientai (57 %), B gr. 76 (69 %). Apačioje pateikiamas pasiskirstymas pagal CONSORT diagramą



Vertinant pagrindinę vertinamąją baigtį – objektyvaus atsako dažnį į gydymą, (objektyvaus atsako dažnį vertino tyrėjas, objektyvus atsakas buvo patvirtintas per ≥ 4 sav. po pradinio atsako), nustatyta, jog objektyvus atsako dažnis A gr. buvo 50 (45 %) (97,5 % PI 34 – 56 %) pacientų, B gr. 59 (54 %) (97,5 % PI 43 – 65 %) pacientų. Atsako trukmės mediana A gr. buvo 13,8 mėn. (95 % PI 5,6 – 13,8 mėn.), B gr. 11,1 mėn. (95 % PI 9,2 – 13,8 mėn.).

Vertinant antrines vertinamąsias baigtis, tyrėjo vertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (ligos progresavimą vertino tyrėjas kas 8 sav. iki 15 ciklo (28 d./ciklo) vėliau – kas 12 sav. iki progresavimo.) A gr. buvo 9,2 mėn (95 % PI 7,4 – 15,6 mėn.), B gr. 12,9 mėn. (11,1 – NE), RS 0,55 (95 % PI 0,35 – 0,86). Taip pat pateikta preliminarūs bendrojo vienerių metų išgyvenamumo

duomenys: galimybė vienerius metus išgyventi A gr. buvo 71 % (95 % PI 60 – 79 %), B gr. 80 % (95 % 67 – 88 %). Tačiau palyginimai tarp grupių A ir B nebuvo atlikti.

Pacientų, kuriems tyrimo pradžioje nustatytos išmatuojamos metastazės smegenyse, objektyvaus atsako dažnis į gydymą buvo 42% (11 iš 26 pacientų; 95% PI, 23% – 63%) A grupėje ir 67% (12 iš 18 pacientų; 95% PI, 41% – 87%) B grupėje. Abiejose tyrimo grupėse atsako dažniai buvo vienodi – tiek tarp pacientų, kuriems tyrimo pradžioje smegenyse nustatytos išmatuojamos metastazės, tiek ir tarp pacientų, kuriems nustatytos aktyvios smegenų metastazės. Gyvenimo kokybės duomenys tarp grupių nesiskyrė.

Pastaba Nr. 1

Tarnyba atkreipia dėmesį, jog publikuotame straipsnyje atlikta ir pateikta tik aprašomoji statistika, nebuvo atlikta statistinių skaičiavimų, kurie būtų leidę atlikti palyginimus tarp A ir B grupių, todėl duomenų apie statistiškai reikšmingus skirtumus tarp šių grupių nėra. Išgyvenamumo be ligos progresavimo rizikos santykis nustatytas atlikus *post hoc* analizę.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

ALTA klinikiniame tyrime dažniausi bet kurio sunkumo laipsnio su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai A ir B grupėse pasireiškė virškinamojo trakto sutrikimais: pykinimu 33 % ir 40%, viduriavimu 19 % ir 38%, atitinkamai. Galvos skausmas pasireiškė 28 % ir 27 % pacientų A ir B grupėse bei kosuliu 18 % ir 34 %, atitinkamai. Su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai, nustatyti ≥ 10 % visų pacientų. Dažniausi ≥ 3 laipsnio reiškiniai buvo hipertenzija 6 % pacientų A ir B grupėse, padidėjusi kraujo kreatinino fosfokinazės koncentracija nustatyta 3 % ir 9 %, atitinkamai. Diagnozuota gydymo metu pneumonija buvo 3 % ir 5 %, padidėjusi lipazės koncentracija 4 % ir 3 %, A ir B grupėse atitinkamai.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda, atitinkanti paraiškos duomenis, indikaciją ir skyrimo sąlygas	Balas
Vaistinio preparato terapinė nauda yra abejotina: klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) nėra įrodyta, kad vertinamasis vaistinis preparatas yra pranašesnis (angl. <i>superior</i>) už placebo, arba nėra įrodyta, kad jis neprastesnis (angl. <i>non-inferior</i>) negu kitas vaistinis preparatas, arba nustatyti kritiniai klinikinio (-ių) tyrimo (-ų) trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai.	8 ■
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: tik netiesioginiais palyginamaisiais tyrimais įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	9 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiniu tyrimu, kurio tikslas buvo įrodyti šį vaistinį preparatą esant neprastesnį (angl. <i>non-inferiority</i>), įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	10 □

<p>Vaistinio preparato terapinė nauda yra pridėtinė: tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas (angl. <i>superiority</i>), vertinant pagal pagrindinę ir antrines tiesiogines ar pagrindinę ir antrines validuotas pakaitines vertinamąsias baigtis, prieš palyginamąjį gydymą arba tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas, vertinant pagal pagrindinę ar antrinę tiesioginę ar pagrindinę ar antrinę validuotą pakaitinę vertinamąją baigtį, prieš placebą arba geriausią palaikomąjį gydymą, nesant palyginamojo gydymo, arba yra įrodytas pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę (angl. <i>key secondary</i>) tiesioginę vertinamąją baigtį tik netiesioginiu palyginimu.</p>	<p>11 □</p>
<p>Vaistinio preparato terapinė nauda yra reikšminga pridėtinė: tiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaisto pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę tiesioginę vertinamąją baigtį prieš palyginamąjį gydymą. Reikšminga pridėtinė nauda gali būti nustatyta tik pagal tiesioginės (arba validuotos pakaitinės) pagrindinės ar antrinės esminės vertinamosios baigties rezultatus.</p>	<p>12 □</p>

4. Išvada

Brigatinibas yra tirozino kinazės inhibitorius, veikiantis ALK mutacijas, kuris yra skirtas kaip monoterapija gydyti teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergančius suaugusius pacientus, kurie anksčiau buvo gydyti krizotinibu. Įvertinus pateiktą klinikinį tyrimą ALTA, nustatoma brigatinibo terapinė nauda yra abejotina - nustatyti kritiniai klinikinio tyrimo trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai.

Terapinė vertė - 8 balai

Paiškinimai

Pateiktas klinikinis tyrimas ALTA yra II fazės, vienos šakos, todėl terapinio efektyvumo duomenys yra nebrandūs. Pasirinkta pagrindinė vertinamoji baigtis patvirtintas objektyvaus atsako dažnis (angl. *objective response rate*) yra surogatinė. Bendras vienerių metų išgyvenamumas apskaičiuotas remiantis preliminariais skaičiavimais, išgyvenamumas be ligos progresavimo apskaičiuotas tik atlikus *post hoc* analizę. Pateikti rezultatai remiantis aprašomąja statistika, trūksta tarpusavio palyginimo tarp grupių bei su kitu aktyviu antros eilės palyginamuoju gydymu.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

<p>CADTH (Kanada) 2019-08-01</p>	<p>pERC was not satisfied that there is a net clinical benefit to brigatinib compared with alectinib, ceritinib, or single-agent chemotherapy in the treatment of adult patients with ALK-positive locally advanced or metastatic NSCLC who have progressed on or who were intolerant to an ALK inhibitor (crizotinib). While pERC was confident that brigatinib produces a tumour response, the Committee was unable to determine how brigatinib compares with other treatment options given the lack of comparative data and long-term outcomes important to patients, such as OS, PFS, and QoL. Given the availability of other treatments following progression on or intolerance to crizotinib, pERC was uncertain whether brigatinib addresses an unmet need. pERC reiterated that an ongoing randomized trial with brigatinib may provide clarity on the effectiveness of brigatinib compared with current treatment options in this setting.</p> <p>https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10167BrigatinibNSCLC_FnRec_approvedbyChair_NOREDACT_Post_01AUG2019_final.pdf</p>
<p>SMC (Škotija)</p>	<p>The studies are both limited by their open-label design. The use of investigator-assessed ORR as the primary outcome may have introduced potential bias but the results were supported by the IRC assessment. The studies did not include an active or placebo-control and the relative treatment effect is unknown. In the ALTA study, there was no pre-planned statistical comparison between the two brigatinib dose groups.</p> <p>Brigatinib was designed for activity against a broad range of ALK resistance mutations. The ALTA study planned tissue sampling to determine efficacy in ALK resistance mutations but this was limited to a small number of patients only (n=17) and should be interpreted with caution.²</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4449/brigatinib-alunbrig-final-may-2109-for-website.pdf</p>
<p>HAS (Prancūzija)</p>	<p>Paraiškos pateikta nėra</p> <p>https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/en/resultat-de-recherche-antidot-2019?text=brigatinib&tmpParam=&opSearch=&portal=prd1_2986155</p>
<p>NICE (Jungtinė Karalystė)</p>	<p>The committee was aware that crizotinib was no longer standard care for ALKpositive NSCLC because most people now start treatment with alectinib. The committee considered that future treatment options for people who start treatment with crizotinib will probably be limited. Also, the committee was aware that the population eligible for brigatinib after crizotinib is small (less than 50 people) and will decrease as fewer people start treatment with crizotinib (see section 3.2). Therefore, the committee recognised that there was a need for effective and well tolerated treatments for this small and diminishing group of people who started treatment with crizotinib and who are affected by this change in treatment pathway. The committee concluded that these were exceptional circumstances, which should be taken into consideration in its decision making.</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta571/resources/brigatinib-for-treating-alkpositive-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-after-crizotinib-pdf-82607137766341</p>

TLV (Švedija)	Approval with limitation and conditions. Subsidized only as monotherapy for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase positive (ALK positive) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) as before treated with crizotinib. https://www.tlv.se/download/18.1fb46dd3167c074da4813409/1545208900563/bes181213_underlag_alunbrig.pdf
iQwig (Vokietija)	For the evaluation of Brigatinib for the treatment of adult patients with ALK-positive, advanced NSCLC previously treated with crizotinib, There are no suitable results. There is therefore no indication of one Added benefit of brigatinib compared to the ACT comparable with ceritinib. On Additional benefit is thus not proven. https://www.iqwig.de/de/suche.1029.html

Viršininko pavaduotojas,
laikinais vykdančias viršininko funkcijas



— Žydrūnas Martinėnas