



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Lorviqua (lorlatynib)**

we wskazaniu:

„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca
(ICD-10 C34)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.18.2020

Data ukończenia: 17 lipca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pfizer Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AKL | analiza kliniczna |
| ALEK | alektynib |
| ALK | kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase) |
| AOTMiT / Agencja | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| APTT | czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. Activated Partial Thromboplastin Time, APTT) |
| ASCO | American Society for Clinical Oncology |
| AspAT | aminotransferaza asparaginianowa |
| AUC | obszar pod krzywą (ang. area under curve) |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB | analiza wpływu na budżet |
| AWMSG | All Wales Medicines Strategy Group |
| b.d. | brak danych |
| BSC | najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care) |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CHT | chemioterapia |
| CI | przedział ufności (ang. confidence interval) |
| CP | chemioterapia skojarzona: cisplatyna + pemetreksed |
| CR | całkowita remisja |
| CRT | certynib |
| CTC-AE | kryteria oceny toksyczności (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) |
| CZN | cena zbytu netto |
| DCR | odsetek chorych z kontrolą choroby |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami |
| DOT | czas trwania leczenia |
| ECOG | Wschodnioeuropejska Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) |
| EGFR | receptor czynnika wzrostu naskórka (ang. epidermal growth factor receptor) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency) |
| EORTC QLQ-30 | ang. European Organization for Research and Treatment - QLQ-30 |
| ESMO | ang. European Society for Medical Oncology |
| FDA | Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration) |
| G-BA | Gemeinsame Bundesausschuss |
| HAS | fran. Haute Autorité de Santé |
| HR | iloraz hazardów (ang. hazard ratio) |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment) |
| ILD | choroby śródmiąższowe płuc (ang. Interstitial lung disease) |
| INV | badacz (ang. investigator) |
| IQWiG | niem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |

| | |
|---|---|
| IRC | Niezależny Komitet Oceniający (ang. Independent Review Committee) |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.) |
| LOR | lorlatynib |
| MAIC | porównanie pośrednie z dopasowaniem (ang. matching adjusted indirect comparison) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| N | liczebność grupy |
| n | liczba zdarzeń |
| n.e. | niemożliwe do oszacowania (ang. not estimable) |
| n.o. | nie osiągnięto |
| NCCN | ang. National Comprehensive Cancer Network |
| NDRP | niedrobnokomórkowy rak płuca |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NOS | bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified) |
| OR | iloraz szans (ang. odds ratio) |
| ORR | obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate) |
| OS | przeżycie całkowite (ang. overall survival) |
| PFS | przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival) |
| PR | częściowa remisja |
| PTOK | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej |
| QoL | jakość życia (ang. quality of life) |
| RD | różnica ryzyka (ang. risk difference) |
| RDI | względna intensywność dawki (ang. relative dose intensity) |
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) |
| RSS | instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme) |
| SD | odchylenie standardowe (ang. standard deviation) |
| SMC | ang. Scottish Medicines Consortium |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| TKI | Inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor) |
| ToT | czas trwania leczenia (ang. time on treatment) |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Wnioskodawca | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 5 |
| 1. Informacje o wniosku | 7 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 8 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 8 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 8 |
| 3. Problem decyzyjny | 10 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 10 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 10 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 10 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 10 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 11 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 12 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 12 |
| 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie | 13 |
| 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji | 15 |
| 3.2. Problem zdrowotny | 15 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 17 |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 17 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 17 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych | 19 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 22 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę | 23 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 25 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 25 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 25 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania | 27 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 27 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 31 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 33 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 35 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 35 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności | 35 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 40 |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł | 42 |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | 42 |
| 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 43 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.3. | Komentarz Agencji | 43 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej..... | 45 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 45 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy..... | 45 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 46 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 50 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej | 50 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 51 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 52 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 55 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy | 56 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu | 56 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 57 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji | 57 |
| 5.4. | Komentarz Agencji..... | 57 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet..... | 59 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 59 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy | 59 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 60 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 63 |
| 6.2.1. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 64 |
| 6.2.2. | Ocena modelu wnioskodawcy | 65 |
| 6.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 66 |
| 6.2.4. | Obliczenia własne Agencji | 66 |
| 6.3. | Komentarz Agencji..... | 67 |
| 7. | Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 68 |
| 8. | Uwagi do zapisów programu lekowego | 69 |
| 9. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych..... | 70 |
| 10. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 72 |
| 11. | Kluczowe informacje i wnioski | 74 |
| 12. | Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych | 78 |
| 13. | Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA | 80 |
| 14. | Źródła..... | 81 |
| 15. | Załączniki..... | 83 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pism z Ministerstwa Zdrowia przekazujących kopię wniosków wraz z analizami

08.04.2020 r.
PLR.4600.1967.2019.15.PB
PLR.4600.1968.2019.15.PB

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Lorviqua (lorlatynib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 05415062343531,
- Lorviqua (lorlatynib), tabletki powlekane, 25 mg, 90 tabl., kod EAN: 05415062348147;

Wnioskowane wskazanie:

„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Lorviqua (lorlatynib), tabletki powlekane, 100 mg, 30, tabl. -
 - Lorviqua (lorlatynib), tabletki powlekane, 25 mg, 90, tabl. -
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
-

Podmiot odpowiedzialny:

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wnioskodawca:

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Polska, 02-092 Warszawa,
Żwirki i Wigury 16 B

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 8 kwietnia 2020 r., znak PLR.4600.1967.2019.15.PB oraz PLR.4600.1968.2019.15.PB, (data wpływu do AOTMiT 8 kwietnia 2020 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Lorviqua (lorlatynib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 05415062343531,
- Lorviqua (lorlatynib), tabletki powlekane, 25 mg, 90 tabl., kod EAN: 05415062348147;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16 czerwca 2020 r., znak OT.4331.18.2020.AKI.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

W dniu 07.07.2020 r. zostały przekazane Agencji uzupełnienia wnioskodawcy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego, Lorviqua (lorlatynib), w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji [REDACTED], Kraków, 2019;
- Analiza kliniczna, Lorviqua (lorlatynib), w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji [REDACTED], Kraków, 2019;
- Analiza ekonomiczna, Lorviqua (lorlatynib), w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji [REDACTED], Kraków, 2019;
- Analiza wpływu na budżet płatnika, Lorviqua (lorlatynib), w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji [REDACTED], Kraków, 2019;
- Analiza racjonalizacyjna, Lorviqua (lorlatynib), w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji [REDACTED], Kraków, 2019;
- Analiza problemu decyzyjnego, Lorviqua (lorlatynib), w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji, Wersja 1.1, [REDACTED], Kraków, 2020;
- Analiza kliniczna, Lorviqua (lorlatynib), w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji, Wersja 1.1, [REDACTED] Kraków, 2020;
- Analiza ekonomiczna, Lorviqua (lorlatynib), w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji, Wersja 1.1, [REDACTED], Kraków, 2020;
- Analiza wpływu na budżet płatnika, Lorviqua (lorlatynib), w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji

choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji, Wersja 1.1, [REDACTED], Kraków, 2020;

- Analiza racjonalizacyjna, Lorviqua (lorlatynib), w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji, Wersja 1.1, [REDACTED], Kraków, 2020;
- Uzupełnienie analiz względem wymagań minimalnych. Pfizer Polska Sp. z o.o.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|--|---|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | Lorviqua (lorlatynib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 05415062343531, Lorviqua (lorlatynib), tabletki powlekane, 25 mg, 90 tabl., kod EAN: 05415062348147 |
| Kod ATC | leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE44 |
| Substancja czynna | lorlatyn b |
| Wnioskowane wskazanie | „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” |
| Dawkowanie | Zalecana dawka to 100 mg lorlatyn bu przyjmowanego doustnie raz na dobę. |
| Droga podania | Doustne |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Lorlatynib jest selektywnym, kompetencyjnym względem ATP inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK i inhibitorem kinazy tyrozynowej onkogenu ROS1 (c-ros onkogenu 1). W badaniach nieklinicznych lorlatyn b wykazywał inhibicję aktywności katalitycznej produktu niezmienionego molekularnie genu ALK i klinicznie istotnych kinaz będących produktami zmienionego molekularnie genu ALK w testach wykorzystujących rekombinowane enzymy i hodowle komórkowe. Lorlatynib wykazywał znaczną aktywność przeciwnowotworową u myszy po ksenogenicznych transformacjach guzów nowotworowych wykazujących ekspresję fuzji EML4 z ALK w wariantcie 1 (v1), w tym mutacje ALK: L1196M, G1269A, G1202R i I1171T. Dwie z tych mutacji w genie ALK, G1202R i I1171T, powodują oporność na alektynib, brygatynib, cerytynib i kryzotynib. Lorlatyn b wykazywał również zdolność przenikania przez barierę krew-mózg. Lorlatynib wykazywał aktywność u myszy z ortotopowymi wszczepami nowotworowymi w mózgu z EML4-ALK lub EML4-ALK. |

Źródło: ChPL Lorviqua

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|---|--|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | 6 maja 2019 |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | Produkt leczniczy Lorviqua w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK), u których doszło do progresji choroby: <ul style="list-style-type: none"> po leczeniu alektynibem lub cerytynibem jako pierwszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK (TKI, ang. tyrosine kinase inhibitor); lub po leczeniu kryzotynibem oraz przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK. |
| Status leku sierocego | Nie |

| | |
|---------------------------------------|---|
| Warunki dopuszczenia do obrotu | <p>Produkty lecznicze Lorviqua zostały dopuszczone do obrotu warunkowo. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści z ich stosowania.</p> <p>Zgodnie z dokumentem EPAR 2019 EMA oczekuje następujących dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania klinicznego III fazy przeprowadzonego w porównaniu z kryzotynibem w I linii leczenia chorych z ALK dodatnim NDRP, którego wyniki mają potwierdzić ogólną skuteczność lorlatynibu w leczeniu ALK-dodatniego NDRP – termin przedłożenia wyników tego badania wyznaczono na 31 grudnia 2021 r.; • prospektywnego jednoramiennego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w populacji chorych z progresją po alektynibie lub cerytynibie zastosowanymi w I linii (ze względu na niewielką liczebność chorych o takiej charakterystyce w badaniu Solomon 2018 – 28) – termin przedłożenia wyników tego badania wyznaczono na 30 czerwca 2024 r. |
|---------------------------------------|---|

Źródło: ChPL Lorviqua

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Lorviqua, nie podlegał dotychczas ocenie Agencji.

We wskazaniu zbliżonym do ocenianego, tj. w II i III linii leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK), ocenie podlegały w 2018 roku cerytynib (produkt leczniczy Zykadia) oraz w 2019 roku brygatynib (Alunbrig). Oba leki otrzymały pozytywne decyzje rekomendacyjne zarówno RP jak i Prezesa Agencji (cerytynib pod warunkiem obniżenia ceny), aczkolwiek w obu wskazano na potrzebę pogłębienia RSS. W przypadku leku Zykadia wskazano dodatkowo na konieczność zawężenia zapisów programu lekowego. Szczegóły rekomendacji Prezesa Agencji i stanowisk Rady Przejrzystości przedstawia tabela poniżej.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje AOTMiT dla zbliżonych do ocenianego wskazań

| Nr i data wydania | Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|--|---|
| Alunbrig (brygatynib) | |
| Rekomendacja nr 75/2019 z dnia 3 września 2019 r. Prezesa AOTMiT | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Alunbrig (brygatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. <u>Uzasadnienie:</u> W ramach analizy skuteczności klinicznej brygatynibu przedstawiono wyniki naiwnego porównania z alektynibem oraz porównania po korekcie o różnice w charakterystyce populacji. Wyniki wskazują na możliwą wyższą skuteczność brygatynibu m.in. w zakresie przeżycia całkowitego, jak również przeżycia wolnego od progresji. Zbieżne wnioski płyną również z przeprowadzonej analizy sieciowej. W zakresie bezpieczeństwa niemożliwe było porównanie wyników z badań, w związku z czym przedstawiono zestawienie wyników, wskazujące na podobny profil bezpieczeństwa obydwu substancji. Należy jednak zauważyć, że brak bezpośredniego porównania, czy też porównania pośredniego przez wspólny komparator znacząco ogranicza możliwość wnioskowania o wyższej skuteczności i bezpieczeństwie brygatynibu względem komparatora w rzeczywistej praktyce klinicznej. Mając na uwadze ograniczenia analizy klinicznej, w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie brygatynibu i alektynibu. Przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów wskazuje, że niezależnie od uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, wnioskowana technologia medyczna jest tańsza od obecnie refundowanej.</p> |
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2019 z dnia 2 września 2019 roku | <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Alunbrig (brygatynib), w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. <u>Uzasadnienie:</u> Wyniki badania klinicznego II fazy (ALTA) i badania 101 (badanie I/II fazy) wykazały, że brygatynib jest skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem, przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa.</p> |

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | Program lekowy B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. |
|--|---|
| <p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p> | <p>[Redacted content]</p> |
| <p>Określenie czasu leczenia w programie</p> | <p>[Redacted content]</p> |

| | |
|---|------------|
| Kryteria wyłączenia z programu | [Redacted] |
| Dawkowanie | [Redacted] |
| Badania przy kwalifikowaniu do leczenia | [Redacted] |
| Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia | [Redacted] |
| Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia | [Redacted] |
| Monitorowanie programu | [Redacted] |

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Lek dostępny w ramach programu lekowego. Propozycja zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłyby tylko produkt leczniczy Lorviqua. Wniosek wg analityków jest zasadny, aktualnie nie istnieje grupa limitowa, do której mógłby zostać włączony lorlatynib.

Proponowana cena

[Redacted]

Instrument dzielenia ryzyka

[Redacted]

3.2. Problem zdrowotny

ICD10: C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

Definicja

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i miąższu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Typ histologiczny raka płuca

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej rozpoznawane są 4 typy histologiczne: rak gruczołowy (45%), rak płaskonabłonkowy (30%), rak drobnokomórkowy (15%), rak wielkokomórkowy (10%). Inne typy histologiczne stanowią mniej niż 1% wszystkich rozpoznań pierwotnych nowotworów płuca.

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od innych typów histologicznych pod względem cech biologicznych oraz klinicznych (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwość i względna promieniowrażliwość). Stanowi to uzasadnienie dla stosowanego w praktyce podziału na drobnokomórkowe raki płuca (DRP) i niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP).

Źródło: PTOK 2020

Klasyfikacja

1. **Raki niedrobnokomórkowe** (80–85%), względnie mało podatne na chemioterapię:

- gruczolakorak (~40%) – najczęściej lokalizuje się w drobnych drogach oddechowych (obwodowe części płuc). W mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet.
- płaskonabłonkowy (~30%) – bardzo silnie związany z narażeniem na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn, zwykle w dużych oskrzelach, często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym
- rak wielkokomórkowy – różna lokalizacja, przebieg kliniczny podobny jak w gruczolakoraku.

2. Rak drobnokomórkowy (15%): agresywny wzrost, wczesny rozsiew w węzłach chłonnych i odległych narządach; bardzo silnie związany z paleniem tytoniu; pierwotne ognisko najczęściej przywnękowo, na ogół powiększenie węzłów wnekowych i śródpiersiowych; u większości chorych w chwili rozpoznania przerzuty (najczęściej w wątrobie, kościach, szpiku, OUN, nadnerczach), często objawy paranowotworowe; chemioterapia jest podstawową metodą leczenia.

3. Rzadkie nowotwory płuc (<5%): rak gruczołowo-płaskonabłonkowy, rak mięsakowy, nowotwory typu śliniankowego (rak śluzowo-naskórkowy, rak gruczołowato-torbielowaty), rakowiak oraz bardzo rzadkie guzy mezenchymalne, zarodkowe lub z układu chłonnego.

Źródło: *mp.pl*

Klasyfikację histologiczną NDRP uzupełnia podział według zróżnicowania (złośliwość histologiczna), który wyróżnia 4 stopnie (G, grade): GX — brak możliwości określenia zróżnicowania, G1 — zróżnicowanie wysokie, G2 — zróżnicowanie umiarkowane, G3 — zróżnicowanie niskie, G4 — rak niezróżnicowany. Stopień złośliwości histologicznej ma jednak ograniczone znaczenie w wyborze metody leczenia.

Źródło: *PTOK 2020*

Mutacje w genie ALK

Zidentyfikowany po raz pierwszy w NDRP w 2007 roku onkogen fuzji jądrowej EML4-anaplastycznej kinazy chłonia (ALK) jest jednym z białek aktywujących szlaki sygnalizacji komórkowej w komórkach zmienionych nowotworowo. W wyniku inwersji bądź translokacji chromosomowej na chromosomie 2. dochodzi do utworzenia wspomnianego genu fuzyjnego EML4-ALK. Rearanżację ALK stwierdza się w 2–5% przypadków NDRP, a w typie gruczołowym z częstością 4–6%, niezależnie od rasy. Pomimo relatywnie niskiej częstotliwości występowania połączenia EML4-ALK wydaje się istotne wykonywanie badań w kierunku wykrycia rearanżacji ALK, ponieważ jej obecność w komórkach raka płuca jest związana z wysoką wrażliwością na specyficzne leczenie — inhibitorami ALK.

Źródło: *AWA nr OT.4331.29.2018*

Epidemiologia

Rak płuca stanowi w Polsce około 20% i 10% wszystkich nowotworów odpowiednio u mężczyzn i kobiet (w ostatnich latach — około 15 000 i 7 000 zachorowań rocznie).

Źródło: *OT.422.41.2020*

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2017 r. odnotowano 13 798 zachorowań na nowotwór płuca u mężczyzn i 7 747 w przypadku kobiet.

Rearanżację ALK stwierdza się w 2–5% przypadków NDRP, a w typie gruczołowym z częstością 4–6%, niezależnie od rasy.

W Polsce liczba chorych z rearanżacją genu ALK wynosi około 240–360 pacjentów z rakiem płuca w stadium IV, z czego około 60–100 pacjentów kwalifikuje się do leczenia inhibitorami ALK po niepowodzeniu poprzednich linii leczenia.

Źródło: *Dziedziszko 2015*

Rokowanie

Rokowanie chorych na raka płuca zależy przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania, natomiast wiek i płeć chorych mają mniejsze znaczenie. Znaczenie aktywujących mutacji w genach EGFR i ALK w rokowaniu nie zostało ostatecznie potwierdzone, ale obecność tych zaburzeń (odpowiednio 10–15% i 3–5% chorych rasy białej) jest silnie związana z aktywnością odpowiednich leków ukierunkowanych molekularnie.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10-14%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała.

Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości

Źródło: PTOK 2020, AWA nr OT.4331.29.2018

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Ze względu na brak dostępnych danych za ostatni rok dotyczących leczenia inhibitorami ALK II generacji oraz niedawne zmiany w rynku leków refundowanych w ALK dodatnim NDRP (alektynib jest refundowany w Polsce od lipca 2019 roku, a cerytynib od stycznia 2020 roku), nie było możliwe określenie liczebności populacji docelowej na podstawie danych NFZ.

Zgodnie z opinią prof. Krzakowskiego szacunkowa liczba dorosłych chorych w analizowanym wskazaniu wynosi ok. 1300 chorych, z czego wg eksperta ok 30% (czyli 390 osób) będzie się kwalifikowało do leczenia lorlatynibem. Dr n. med. Wiesław Bal przedstawia zbieżne szacunki, z których wynika, że lorlatynib po objęciu refundacją byłby stosowany u 300 osób. Natomiast prof. Krawczyk wskazał, że obecna liczba chorych kwalifikujących się do populacji docelowej wynosi 75, przy czym podkreślił krótki okres refundacji alektynibu i cerytynibu, co sprawia, że większość chorych z populacji docelowej wciąż jest w trakcie terapii inhibitorami ALK II generacji. W opinii prof. Krawczyka, biorąc pod uwagę oceniane wskazanie, liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynosi 150.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- European Society for Medical Oncology (ESMO),
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN),
- American Society for Clinical Oncology (ASCO),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 02.07.2020 r. Włączano jedynie wytyczne kliniczne opublikowane w latach 2019-2020 ze względu na zarejestrowanie produktu leczniczego Lorviqua przez EMA w 2019 roku. Zdecydowano o pominięciu wytycznych ASCO oraz NICE, gdyż zostały opublikowane przed datą rejestracji lorlatynibu, odpowiednio przez FDA i EMA. Wytyczne PTOK zostały włączone ze względu na fakt, że są to jedyne dostępne wytyczne polskiej praktyki klinicznej, należy spodziewać się więc, że ich zapisy wyznaczają sposób postępowania w populacji docelowej w Polsce.

W wytycznych PTOK z 2019 roku nie odniesiono się do stosowania lorlatynibu w leczeniu NDRP z rearanżacją genu ALK, natomiast jako podstawowe leczenie w ww. wskazaniu rekomendowane jest leczenie inhibitorami ALK takimi jak: kryzotynib, alektynib i cerytynib. W przypadku progresji należy rozważyć zastosowanie dalsze leczenie iALK lub chemioterapię (docetaksel lub pemetreksed). Dodatkowo wskazano na brygatynib jako opcję w drugiej linii leczenia po progresji leczenia kryzotynibem.

W wytycznych NCCN z 2020 roku wskazano, że w leczeniu drugiej i kolejnej linii NDRP z rearanżacją genu ALK wskazane jest kontynuowanie leczenia inhibitorami ALK II generacji (alektynib, cerytynib lub brygatynib) lub zastosowanie inhibitora ALK III generacji, czyli lorlatynibu. Lorlatynib jest jednak zalecany ze słabszą rekomendacją (2A) niż iALK II generacji (kategoria 1), tj. na podstawie dowodu o niższej jakości.

W wytycznych ESMO z 2019 roku wskazano, że u pacjentów z NDRP z rearanżacją genu ALK, w drugiej lub dalszych liniach, leczenie powinno być prowadzone następną generacją ALK TKI. U pacjentów, którzy mają progresję po ALK TKI drugiej generacji, inhibitor ALK następnej generacji, taki jak lorlatynib, jest zalecany, jeśli jest dostępny.

Najważniejsze informacje z odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej razem z opisem kategorii lub jakości dowodów, na podstawie których zostały sformułowane.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| <p>PTOK, 2019 (Polska)</p> | <p>Wytyczne nie wymieniają lorlatynibu jako opcji terapeutycznej w leczeniu NDRP. W wytycznych zamieszczono poniższe rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK powinni w pierwszej linii leczenia otrzymać jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK (I, A). W przypadku chorych z rearanżacją genów ALK uzasadnione jest stosowanie kryzotyningu. W badaniach z losowym doбором chorych stwierdzono również znamienne większe korzyści w następstwie stosowania innych inhibitorów ALK (certynib i alektynib) w porównaniu z CHT. • Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK zależy od charakterystyki kliniczno-patologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej. W tej grupie należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), inhibitorów ALK, paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego (I, A), • w przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów EGFR lub ALK, należy rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z postępowaniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) (III, B). <p>W wytycznych wskazano, że w przypadku niepowodzenia leczenia pierwszej linii przy użyciu kryzotyningu wysoką skuteczność wykazuje certynib. Dodatkowo wskazano na brygatynib jako opcję w drugiej linii leczenia chorych z rearanżacją genu ALK (w Polsce w tej chwili wskazanie nie jest objęte refundacją).</p> <p>Jakość dowodów naukowych</p> <p>I - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p>III - Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p>IV - Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p>Kategorie rekomendacji</p> <p>A - Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>B - Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>C - Wskazania określane indywidualnie</p> |
| <p>NCCN, 2020 (USA)</p> | <p>Wytyczne dotyczące leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. W wytycznych wskazano, że u pacjentów z rearanżacją genu ALK, w przypadku leczenia w pierwszej linii rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alektyn b (preferowany) [kategoria rekomendacji I]; • brygatynib lub certynib [kategoria rekomendacji I]; • w niektórych przypadkach (ECOG 0-4) - kryzotyning [kategoria rekomendacji I]; <p>W przypadku leczenia drugiej i kolejnej linii należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • radykalne terapie miejscowe (np. zabieg chirurgiczny) w przypadku zmian ograniczonych [IIA]; • kontynuację terapii inhibitorem ALK (alektynib, certynib, brygatyn b) [IIA]; • radykalne terapie miejscowe (np. zabieg chirurgiczny, SABR, SRS) lub lorlatynibu (w przypadku wcześniejszego nieskutecznego leczenia iALK II generacji) [IIA]; • chemioterapię (docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, rumucirumab+decetaksel) [IIA] <p>Kategorie dowodów:</p> <p>kategoria 1 - rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN;</p> <p>kategoria 2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN;</p> <p>kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości i brak pełnego konsensusu wśród członków NCCN;</p> <p>kategoria 3 - rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii.</p> |
| <p>ESMO, 2019 (Europa)</p> | <p>Wytyczne dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami U pacjentów z rearanżacją genu ALK, w w pierwszej linii leczenia rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kryzotyning [IA], alektynib [IA], brygatynib [IB] lub certynib [IB]; • alektyn b jest związany z dłuższym PFS i niższą toksycnością niż kryzotyning i wykazywał aktywność przeciw przerzutom do OUN u pacjentów wcześniej nieleczonych ALKI [IB]; |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • również brygatyn b jest związany z dłuższym PFS niż kryzotynib przy pierwszej analizie śródkresowej i wykazywał aktywność przeciw chorobie OUN u wcześniej nieleczonych pacjentów; <p>W przypadku drugiej i kolejnych linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • każdy pacjent z NDRP z rearanżacją genu ALK powinien otrzymać kryzotyn b jako leczenie drugiej lub następnej linii, jeśli nie został on dotychczas podany w ramach wcześniejszego leczenia [I, A]. • u pacjentów z rearanżacją genu ALK po progresji przy leczeniu kryzotynibem zaleca się leczenie TKI nowej generacji, takimi jak alektynib [I, A], cerytynib [I, A] brygatynib [III, A] lub lorlatinib [III, A]. • u pacjentów z progresją po ALK TKI drugiej generacji zaleca się stosowanie inhibitora ALK następnej generacji - lorlatinibu [III, A]. <p>Inhibitory ALK następnej generacji, takie jak lorlatynib, mają szerszy zakres mutacji oporności na ALK, a terapia sekwencyjna za pomocą tych inhibitorów ALK jest preferowanym podejściem do leczenia w populacjach opornych na kryzotynib i / lub opornych na drugą generację iALK.</p> <p>Klasa dowodów:</p> <p>I - dowody oparte na wynikach co najmniej jednego poprawnie zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych;</p> <p>II - dowody oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych o małej liczbie chorych lub na wyn kach dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie, że ich metodologia była niewłaściwa lub na metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych;</p> <p>III - dowody oparte o prospektywne badania kohortowe;</p> <p>IV - dowody oparte o retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;</p> <p>V - dowody pochodzą z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków, opinii ekspertów.</p> <p>Poziom rekomendacji:</p> <p>A - silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej (zdecydowanie rekomendowane postępowanie);</p> <p>B - silne lub umiarkowane dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną (postępowanie generalnie rekomendowane);</p> <p>C - dowody przemawiające za skutecznością postępowania / korzyścią nie przewyższającą ryzyka (postępowanie opcjonalne);</p> <p>D - umiarkowane dowody naukowe przemawiające przeciwko skuteczności postępowania lub wskazujące na działania niepożądane (postępowanie generalnie nierekomendowane);</p> <p>E - silne dowody naukowe przemawiające przeciwko skuteczności postępowania lub wskazujące na działania niepożądane (zdecydowanie nierekomendowane postępowanie).</p> |

Skróty: iALK – inhibitory ALK TKI, NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca, OUN – obwodowy układ nerwowy,

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów prof. M. Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz prof. P. Krawczyka i dra Wiesława Bala, na temat dostępnych technologii medycznych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

| Pytanie | Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej | Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki w Lublinie | Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej |
|---|---|---|--|
| Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | Chemioterapia | Chemioterapia z udziałem związków platyny i pemetreksedu (80%), Chemioterapia z udziałem związków platyny i gemcytabiny (5%), Chemioterapia z udziałem związków platyny i winorelbiny (5%), BSC (10%) | Leczenie objawowe lub chemioterapia po kryzotynibie oraz ≥ 1 TKI ALK, leczenie objawowe lub chemioterapia po alektynibie bądź cerytynibie jako pierwszej terapii TKI ALK; alektyn b po leczeniu cerytynibem lub cerytyn b po leczeniu alektyn bem jako pierwszej terapii TKI ALK; |

| | | | |
|--|---------------|---|---|
| Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją | Chemioterapia | Chemioterapia z udziałem związków platyny i pemetreksedu, Chemioterapia z udziałem związków platyny i gemcytabiny, Chemioterapia z udziałem związków platyny i winorelbiny, | Leczenie objawowe lub chemioterapia po kryzotynibie oraz ≥ 1 TKI ALK, leczenie objawowe lub chemioterapia po alektynibie bądź certynibie jako pierwszej terapii TKI ALK; |
| Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | Chemioterapia | Chemioterapia z udziałem związków platyny i gemcytabiny, Chemioterapia z udziałem związków platyny i winorelbiny, BSC | Leczenie objawowe |
| Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | | Chemioterapia z udziałem związków platyny i pemetreksedu | Chemioterapia po kryzotynibie oraz ≥ 1 TKI ALK; alektynib po leczeniu certynibem lub certynib po leczeniu alektynibem jako pierwszej terapii TKI ALK; |

Skróty: BSC – najlepsze leczenie wspomagające, TKI ALK – inhibitor kinazy tyrozynowej ALK

Ponadto w tabelach poniżej przedstawiono opinie ekspertów na temat problemów z aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi i możliwymi rozwiązaniami poprawiającymi sytuację pacjentów w ocenianym wskazaniu oraz opinie na temat korzyści i możliwych nadużyć wynikających z refundacji wnioskowanej interwencji.

Tabela 6. Opinie ekspertów na temat problemów z aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi i możliwymi rozwiązaniami poprawiającymi sytuację pacjentów w ocenianym wskazaniu

| Ekspert | Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej | Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki w Lublinie | Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej |
|--|---|--|--|
| Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia | Skuteczność chemioterapii jest bardzo niewielka (opłacalność wobec toksyczności – niewielka). | Chemioterapia z zastosowaniem związków platyny i pemetreksedu jest leczeniem toksycznym (najpoważniejsze powikłania to supresja szpiku z niedoborami odporności i niedokrwistością i małopłytkowością, co znacząco pogarsza jakość życia chorych) oraz nie zabezpiecza przed powstawaniem przerzutów do CUN. U ponad 50% chorych nie występuje odpowiedź na leczenie (konieczność przerwania terapii po dwóch cyklach leczenia z możliwością wystąpienia wczesnej toksyczności). Jeśli występuje odpowiedź na leczenie, to jest ona zazwyczaj krótkotrwała. Czas wolny od progresji w wyniku stosowania chemioterapii wynosi zazwyczaj kilka miesięcy. | Brak leków celowanych, które można podać po progresji choroby w trakcie stosowania alektynibu/certynibu (zakładając oczywiście wyższość zapisu chpl nad zapisami programu lekowego). |
| Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia poprawiające sytuację pacjentów w ocenianym wskazaniu | Zwiększenie wydolności profilaktyki pierwotnej (ograniczenie palenia tytoniu) i wtórnej (badania zmierzające do wykrywania nowotworu we wczesnym stadium). Poprawienie diagnostyki genetycznej oraz opieka nad chorymi w ośrodkach zapewniających kompleksowość postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. | W populacji 139 chorych którzy otrzymali lorlatynib z powodu progresji po leczeniu inhibitorami ALK pierwszej i drugiej generacji w badaniu II fazy, 56 chorych miało obiektywną odpowiedź. Odpowiedź na leczenie w populacji azjatyckiej wyniosła 49,1% chorych (95% CI: 35,1-63,2), a w populacji nieazjatyckiej 31,5% chorych (95% CI: 21,1- 43,4). Wśród chorych z przerzutami do OUN w populacji azjatyckiej odpowiedź na leczenie wystąpiła u 54,5% chorych (95% CI: 32,2-75,6), a w populacji nieazjatyckiej u 46,4% chorych (95% CI: 27,5-66,1). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 5,6 miesiąca w | Zapewnienie dostępności do nowych leków (neratinib, brigatynib) dla chorych z rearanżacją genu ALK. Weryfikacja liczby ośrodków leczących chorych na raka płuca w ramach programów lekowych i eliminacja tych, w których leczy się małe grupy chorych. Może to poprawić jakość i efektywność leczenia. |

| Ekspert | Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej | Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki w Lublinie | Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej |
|---------|---|--|---|
| | | <p>grupie chorych leczonych wcześniej tylko jednym inhibitorem ALK oraz 9,9 miesiąca w grupie chorych leczonych wcześniej co najmniej dwoma inhibitorami ALK. Czas wolny od progresji w pierwszej z tych grup wynosił 5,5 miesiąca, a w drugiej – 6,9 miesiąca.</p> <p>Jak wynika z badania II fazy efektywność lorlatynibu u chorych progresujących po terapii inhibitorami ALK wcześniejszych generacji jest znacznie wyższa niż chemioterapii zwłaszcza w zakresie odpowiedzi na leczenie i czasu trwania odpowiedzi. Należy przede wszystkim zwrócić uwagę na wysoką skuteczność lorlatynibu w leczeniu przerzutów do CUN, w przypadku których chemioterapia okazuje się zupełnie nieskuteczna. Ponadto zastosowanie stosunkowo bezpiecznego leczenia lorlatynibem odracza konieczność zastosowania toksycznej chemioterapii (chemioterapia w takim przypadku może być stosowana nawet dopiero w czwartej linii leczenia). Nie bez znaczenia jest też komfort leczenia. W przypadku stosowania tabletek z lorlatynibem wizyty chorego w szpitalu są rzadsze i zwykle wystarczą pobyty jednodniowe. W przypadku wlewów z chemioterapią pobyty w szpitalu są częstsze i dłuższe.</p> | |

Tabela 7. Opinie na temat korzyści i możliwych nadużyć wynikających z refundacji wnioskowanej interwencji

| Ekspert | Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej | Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki w Lublinie | Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej |
|--|--|--|---|
| Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii | <p>Jedynym warunkiem powinno być ograniczenie możliwości stosowania leczenia lorlatynibem do ośrodków zapewniających kompleksowe postępowanie i posiadających odpowiednie doświadczenie w stosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych.</p> | <p>Terapia lorlatynibem jest stosunkowo bezpiecznym leczeniem, a powikłania, jeśli wystąpią, poddają się zazwyczaj łatwo leczeniu. Powikłania rzadko prowadzą do redukcji dawki, odroczenia lub przerwania leczenia lorlatynibem. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi terapii lorlatynibem w badaniu II fazy były: hipercholesterolemia (84,4%), hipertriglicydemia (67,1%), obrzęki (54,6%), neuropatia obwodowa (47,8%), zaburzenia funkcji poznawczych (28,8%), zmęczenie (28,1%), zwiększenie masy ciała (26,4%), ból stawów (24,7%), objawy zaburzeń nastroju (22,7%) oraz biegunka (22,7%). Działania niepożądane są zazwyczaj w stopniu 1.-2. i nie wymagają przerwania leczenia. Poważne działania niepożądane dotyczą przede wszystkim hipercholesterolemii i hipertriglicydemii (16,6% chorych). Jednocześnie należy zauważyć, że poważne działania niepożądane chemioterapii występują wielokrotnie</p> | <p>Zła jakość i niewystarczająca ilość materiału tkankowego pobieranego w trakcie bronchoskopii. Nie pozwala to w kolejnym etapie diagnostyki wykonać odpowiednich testów molekularnych – tym samym liczba chorych leczonych kwalifikowanych do programu może być znacznie mniejsza od szacowanej.</p> <p>Zapewnienie chorym dostępu do Ośrodków Onkologicznych, które są w stanie wykonać odpowiednie testy molekularne.</p> |

| Ekspert | Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej | Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki w Lublinie | Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej |
|---|--|---|--|
| | | część oraz część prowadzą do przerwania leczenia, a nawet do zgonu pacjenta (np. gorączka granulocytopeniczna) | |
| Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanego z objęciem refundacją | Niebezpieczeństwo może być jedynie związane z kontraktowaniem leczenia przez ośrodki, które nie posiadają odpowiedniego doświadczenia. | Nadal istnieją duże problemy z równomiernym dostępem chorych do programów lekowych oraz do diagnostyki nieprawidłowości ALK, która musi być wykonana w kwalifikacji do leczenia. Wiele szpitali, które nie posiadają programów lekowych, ale diagnozują chorych na NDRP (najczęściej szpitale pulmonologiczne), nie ma podpisanej umowy z laboratoriami na badanie rearanżacji genu ALK. Dlatego pacjenci po zdiagnozowaniu choroby są leczeni chemioterapią bez wykonanych oznaczeń rearanżacji genu ALK. Chorzy tacy albo nigdy nie otrzymają inhibitorów ALK, albo mogą otrzymać leczenie kryzotynibem w drugiej linii (jeśli w między czasie oznaczenie nieprawidłowości ALK zostało wykonane). Jest to leczenie suboptymalne zwłaszcza, że kryzotynib nie chroni przed wystąpieniem przerzutów do CUN. W omawianym przypadku chorzy dopiero w trzeciej linii mogą otrzymać alektynib lub cerytynib, a w czwartej mogliby być leczeni lorlatynibem. Szansa, że w trakcie leczenia chorzy wciąż będą w dobrym stanie sprawności i bez dysfunkcji ważnych narządów i układów maleje z każdą linią leczenia. | Jednym z kryteriów wejścia chorych do programu jest ocena stanu ogólnego wg skali Zubroda. Skala ta jest mocno subiektywna i nie ma możliwości jej weryfikacji. Można jednak analizować czas trwania leczenia chorych włączanych do programu w danym Ośrodku – jest to pośredni wskaźnik „jakości” kwalifikacji do leczenia w programie. |
| Subpopulacje, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii | Nie istnieją | Zdefiniowana w propozycji programu lekowego podgrupa chorych, którzy mogą być leczeni lorlatynibem może odnieść najwyższą korzyść z takiej terapii. Najważniejsze dla skuteczności terapii lorlatynibem jest wykrycie u chorego rearanżacji genu ALK. W przypadku jej obecności odpowiedź na terapię lorlatynibem występuje u ponad 80% chorych, którzy wcześniej nie byli poddani terapii inhibitorem ALK oraz 50% w przypadku wcześniejszej terapii inhibitorami ALK wcześniejszych generacji. Lorlatynib jest skuteczny także u chorych z przerzutami do CUN | Chorzy z przerzutami do mózgu. |
| Subpopulacje, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii | Nie istnieją | Korzyści z terapii lorlatynibem nie odniosą chorzy, którzy nie spełniają kryteriów programu lekowego zwłaszcza w złym stanie sprawności i z dysfunkcją różnych narządów i układów. | Nie. |

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr.

poz. 2020.11), obecnie w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- W ramach programu lekowego B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34): erlotynib, gefitynib, afatynib, ozomertynib, kryzotynib, alektynib, cerytynib, pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab, i nintedanib;
- W ramach programu lekowego B.63. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C 34): afatynib i nintedanib;
- W ramach chemioterapii: carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, docetaxelum, docetaxelum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, gemcytabinum, ifosfamidum, irinotecanum, lanreotidum, methotrexatum, mitomycinum, octreotidum, paclitaxelum, pemetreksed, topotecanum, vincristinum oraz vinorelbinum.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

W poniższej tabeli przedstawiono wybór wnioskodawcy w zakresie technologii alternatywnych dla leku Lorviqua w ocenianym wskazaniu.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|--|---|--|
| Chemioterapia standardowa (pemetreksed z cisplatiną – schemat podstawowy, oraz pemetreksed lub docetaksel - schemat dodatkowy) | ...podstawowym i najbardziej właściwym komparatorem dla lorlatynibu jest chemioterapia standardowa (pemetreksed z cisplatiną – schemat podstawowy, rozważany jako pierwsza linia chemioterapii zgodnie z wytycznymi i praktyką kliniczną oraz pemetreksed lub docetaksel - schemat dodatkowy, dalsze linie), jednak z uwagi na rozszerzone zapisy refundacyjne jako komparatory dla ocenianej interwencji uznano również alektynib oraz cerytynib. Ponadto, z uwagi na możliwość uzyskania finansowania w warunkach polskich w niedalekiej przyszłości jako komparator dodatkowy w analizie klinicznej uznano brygatynib. | Wybór wnioskodawcy należy uznać za poprawny. |
| Alektynib w monoterapii | | |
| Cerytynib w monoterapii | | |
| Komparator dodatkowy: brygatynib | | |

W pierwotnie przedłożonych wersjach analiz jako technologię alternatywną wnioskodawca wskazał chemioterapię standardową – na dzień złożenia wniosku był to jedyny refundowany komparator w ocenianym wskazaniu. Od 1 stycznia 2020 r. zgodnie z zapisami programu lekowego B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) w populacji docelowej finansowane również mogą być dwa inhibitory ALK II generacji: alektynib i cerytynib. Z tego względu w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych Agencja zwróciła się do wnioskodawcy o uwzględnienie ww. leków jako technologii alternatywnych w analizach dla leku Lorviqua. Dodatkowo, z uwagi na toczący się proces refundacyjny wnioskodawca uwzględnił jako potencjalny komparator uwzględnił brygatynib. Porównanie z brygatynibem przeprowadzono jedynie w ramach analizy klinicznej.

Wnioskodawca w APD wskazuje, że wytyczne praktyki klinicznej zalecają w przypadku progresji po lekach antyALK II generacji rozpoczęcie leczenia lekiem III generacji, wskazując jednocześnie na brak zasadności stosowania leków I generacji po progresji choroby po leczeniu lekami II generacji. Podnosi również szersze niż rejestracyjne zapisy programu lekowego dla alektynibu i cerytynibu – „wcześniej leczonych kryzotynibem” (rejestracyjne) oraz „po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK” (refundacyjne). Zasadność wyboru standardowej chemioterapii, alektynibu i cerytynibu jako technologii alternatywnych w rozpatrywanym problemie decyzyjnym potwierdzają jednak opinie dwóch ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję. Dr Bal wskazał alektynib i cerytynib jako interwencje, których udziały w rynku prawdopodobnie zostaną przejęte przez lorlatynib w momencie pozytywnej decyzji refundacyjnej w przypadku chorych po leczeniu cerytynibem i alektynibem jako pierwszą terapią inhibitorem ALK. Prof. Krzakowski natomiast wskazuje, że uzyskanie korzyści w przypadku sekwencyjnego stosowania inhibitorów tyrozynowej kinazy ALK II generacji jest możliwe, ponieważ wymienione leki (alektynib i cerytynib) działają na różne mechanizmy oporności, co potwierdza możliwość stosowania alektynibu i cerytynibu w populacji docelowej. Ponadto należy zauważyć, że wytyczne NCCN 2020

jako jedno z zalecanych postępowań w przypadku progresji podczas stosowania inhibitora ALK II generacji w I linii leczenia wskazują kontynuację tej terapii.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, ang. anaplastic lymphoma kinase), u których doszło do progresji po zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK II generacji. Analizę przeprowadzono w porównaniu do chemioterapii standardowej oraz alektynibu i cerytynibu. Brygatynib został włączony jako komparator dodatkowy.

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny pod kątem dostępności dowodów naukowych dla ocenianej interwencji. Kwalifikacji badań dokonano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych dot. lorlatynibu do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-----------------------|--|---|--|
| Populacja | Dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca, z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK, u których doszło do progresji choroby po leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK II generacji | <ul style="list-style-type: none"> niedrobnokomórkowy rak płuca bez rearanżacji genu kinazy ALK brak progresji po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej ALK dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji (odnośnie statusu rearanżacji genu ALK lub wcześniejszego leczenia ALK TKI), pod warunkiem obecności wyróżnionych podgrup obejmujących populację docelową | W AKL wnioskodawcy podano także wyniki w szerszych kohortach, częściowo spełniających założenia ocenianego programu. |
| Interwencja | Lorviqua (lorlatynib) stosowany zgodnie z zapisami ChPL | Dawkowanie niezgodne z ChPL | Brak uwag |
| Komparatory | <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia standardowa (pemetreksed z cisplatyną [schemat podstawowy], pemetreksed lub docetaksel [schematy dodatkowe]) alektynib cerytynib brygatynib komparator dodatkowy | <ul style="list-style-type: none"> Inne niż uwzględniane komparatory Komparator nie był wymagany w przypadku badań bez grupy kontrolnej | Na wniosek AOTMiT wnioskodawca wyszczególnił schematy stosowane w ramach chemioterapii standardowej. |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa) czas trwania odpowiedzi na leczenie czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie odpowiedź zmian wewnątrzczaszkowych przeżycie wolne od progresji choroby czas do wystąpienia progresji choroby jakość życia bezpieczeństwo | Inne niż uwzględniane punkty końcowe | Brak uwag |
| Typ badań | Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub | <ul style="list-style-type: none"> badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne | |

| | | | |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] |

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia dowodów naukowych, dokonano przeszukania baz: Medline, Embase i Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 16.06.2020 r.

Ponadto wnioskodawca przeszukał bibliografie odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych i rejestry badań klinicznych (National Institutes of Health: clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register: clinicaltrialsregister.eu).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii i jednostki chorobowej. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 15.05.2020 r. Analitycy Agencji odnaleźli jedno badanie typu Real World Evidence opublikowane po dacie pierwotnego wyszukiwania wykonanego przez wnioskodawcę (11.12.2019 r.) – Zhu 2020, które spełniało kryteria włączenia do przeglądu przeprowadzonego w ramach AKL wnioskodawcy. W piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych zwrócono się o uwzględnienie tego badania w ramach AKL. Wnioskodawca uzupełnił AKL o wyniki badania Zhu 2020.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa lorlatynibu odnaleziono:

- jedno jednoramienne badanie eksperymentalne NCT01970865, na które składało się badanie I fazy (Shaw 2017) i badanie II fazy (Solomon 2018), dotyczące zastosowania lorlatynibu wśród chorych z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym przerzutowym NSCLC z obecną mutacją ALK lub ROS1, czyli populacji szerszej niż docelowa – w ramach badania Solomon 2018 dostępne były jednak wyniki dla subpopulacji odpowiadającej pod względem charakterystyki wnioskowanemu wskazaniu;
- jednoramienne retrospektywne badania przeprowadzone w warunkach compassionate use: Lee 2019, dotyczące chorych z zaawansowanym NSCLC z obecną mutacją ALK lub ROS1, tj. również populacji szerszej niż oceniana – w ramach badania Lee 2019 jednak 83% (10/12) chorych odpowiada populacji docelowej, gdyż stosowało inhibitor ALK II generacji w ramach II linii leczenia,
- retrospektywne badanie obserwacyjne Zhu 2020, do którego włączano chorych z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym NDRP z obecną rearanżacją ALK lub ROS1 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wszystkimi lokalnie zatwierdzonymi inhibitorami ALK – w ramach publikacji Zhu 2020 wyszczególniono wyniki subpopulacji zbliżonych do ocenianej, w tym chorych, u których zastosowano jeden inhibitor ALK II generacji;
- retrospektywne badanie obserwacyjne Okauchi 2020, które miało na celu ocenę praktyki klinicznej terapii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc i rearanżacją genu ALK – badanie odbiegające znacznie od charakterystyki populacji docelowej – jedynie 3,9% uczestników stosowało ocenianą interwencję.

Ponadto odnaleziono aktualizację wyników badania Solomon 2018 w ramach publikacji Shaw 2019, publikację zawierającą zbiorcze dane na temat bezpieczeństwa obu faz badania NCT01970865 (Bauer 2019) oraz cztery doniesienia konferencyjne, które aktualizowały lub uzupełniały dane przedstawione w publikacjach pełnotekstowych do badania NCT01970865: Camidge 2019, Besse 2018, Bauer 2018 i Solomon 2017a.

W ramach oceny skuteczności lorlatynibu w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania Solomon 2018, Lee 2019 i Zhu 2020. W niniejszej AWA wyniki badań Lee 2019 i Zhu 2020 zaprezentowano w ramach oceny skuteczności praktycznej.

Głównym celem badania I fazy Shaw 2017 była ocena bezpieczeństwa lorlatynibu oraz ustalenie optymalnej dawki. W badaniu stosowano różne, stopniowo wzrastające dawki lorlatynibu – również znacznie różniące się od dawki zalecanej wg ChPL Lorviqua. Biorąc pod uwagę fakt dostępności wyników badania II fazy w ramach

niniejszej AWA, podobnie jak w AKL wnioskodawcy zrezygnowano z przedstawiania wyników badania Shaw 2017 w ramach wyników dotyczących oceny skuteczności.

Do oceny bezpieczeństwa wnioskodawca włączył natomiast zarówno badanie Solomon 2018, jak i badanie I fazy Shaw 2017 (ograniczono się do przedstawienia wyników dla pacjentów przyjmujących dawkę zalecaną przez ChPL Lorviqua, tj. 100 mg) oraz badania Lee 2019, Zhu 2020 i Okauchi 2020.

Ponadto przeprowadzono rozszerzoną ocenę bezpieczeństwa leczenia, która obejmowała publikację Bauer 2019, przedstawiającą zbiorcze dane o bezpieczeństwie z I fazy (Shaw 2017) oraz II fazy badania NCT01970865 (Solomon 2018) dotyczące pacjentów przyjmujących lorlatynib w zalecanej przez ChPL Lorviqua dawce 100 mg dziennie. Z tego względu w niniejszej AWA odstąpiono od przedstawiania osobno wyników badania Shaw 2017.

Analicyści Agencji zrezygnowali również z przedstawiania wyników badania Okauchi 2020, ze względu na niewielki odsetek chorych stosujących lorlatynib (< 4%). W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki dot. częstości występowania zdarzeń niepożądanych wśród tych chorych.

Jak już wskazano, badanie Solomon 2018 zostało przeprowadzone w populacji szerszej niż oceniana, dostępne były jednak wyniki oceny skuteczności dla subpopulacji odpowiadającej populacji docelowej (EXP-3b-5). Poniżej przedstawiono charakterystykę kohort badania II fazy Solomon 2018.

Tabela 11 Charakterystyka kohort wydzielonych w badaniu II fazy Solomon

| Oznaczenie kohorty | Charakterystyka kohorty |
|--|--|
| Kohorty z rearanżacją genu ALK | |
| EXP1 | Pacjenci nie otrzymujący wcześniejszego leczenia |
| EXP2 | Pacjenci otrzymujący wcześniej wyłącznie kryzotynib |
| EXP3a | Pacjenci otrzymujący wcześniej kryzotynib oraz chemioterapię |
| EXP3b | Pacjenci otrzymujący wcześniej jedną linię ALK TKI II generacji z lub bez wcześniejszej chemioterapii |
| EXP4 | Pacjenci otrzymujący wcześniej dwie linie ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii |
| EXP5 | Pacjenci otrzymujący wcześniej trzy linie ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii |
| Kohorta z rearanżacją genu ROS1 | |
| EXP6 | Chorzy leczeni w którejkolwiek linii leczenia |

Należy podkreślić, że w publikacji Solomon 2018 dane na temat bezpieczeństwa obejmowały poza kohortami EXP3b, EXP4 i EXP5, także wszystkie pozostałe kohorty badania, które nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu, w tym także chorych, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia oraz z rearanżacją genu ROS1. Podobnie w przypadku badania Shaw 2017 w grupie pacjentów przyjmujących lorlatynib mogli znajdować się również chorzy z rearanżacją genu ROS1. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badań Zhu 2020 i Lee 2019 również dotyczą ogólnej populacji badanych, tzn. populacji szerszej niż docelowa.

Analiza MAIC

Analiza MAIC jest metodą porównania pośredniego, której celem jest zniesienie heterogeniczności klinicznej wynikającej z odmiennej charakterystyki populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Zniesienie heterogeniczności badań ma na celu wiarygodniejsze porównanie interwencji.

Źródło: AOTMiT 2019

Ostatecznie w analizie uwzględniono:

- badania oceniające alektynib: Ou 2016, Novello 2017 (ALUR), Shaw 2016;

Powyższe badania oceniały alektynib w populacji chorych z histologicznie potwierdzonym, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i stwierdzoną rearanżacją genu ALK. Wymogiem włączenia do badania była stwierdzona progresja choroby podczas wcześniejszego leczenia kryzotynibem. Próby Ou 2016 oraz Shaw 2016 były jednoramiennymi, prospektywnymi badaniami II fazy, natomiast próba ALUR (opisana w publikacji Novello 2018) była randomizowanym badaniem klinicznym III fazy, prowadzonym bez zaślepienia.

- badania oceniające cerytynib: Crino 2016 (ASCEND-2), Shaw 2017a (ASCEND-5), Kim 2016 (ASCEND-1), Bendaly 2017, Metro 2018, Hida 2018 (ASCEND-9);

Badania ASCEND-1, ASCEND-2, ASCEND-9, Metro 2018 były jednoramiennymi próbami prospektywnymi, badaniem retrospektywnymi było badanie Bendaly 2017. Badanie ASCEND-5, było badaniem klinicznym z randomizacją III fazy bez zaślepienia. W każdym z badań uwzględniono chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z obecną rearanżacją genu ALK. Badania ASCEND-2, ASCEND-5 oraz Bendaly 2017 uwzględniały pacjentów po niepowodzeniu terapii kryzotynibem, natomiast do badania ASCEND-9 włączano chorych po niepowodzeniu terapii alektynibem. W badaniach ASCEND-1 oraz Metro 2018 uwzględniono chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia inhibitorami ALK.

- badania oceniające komparator dodatkowy brygatynib: [redacted] Kim 2017 (ALTA) i [redacted] [redacted] Gettinger 2016 (Study 101), [redacted], oraz badanie Lin 2018;

Badanie II fazy ALTA było randomizowaną próbą kliniczną bez zaślepienia. Badanie Study 101 było próbą prospektywną, retrospektywną natomiast badanie Lin 2018. Obie próby prowadzono bez grupy kontrolnej. Z dodatkowych informacji wynika, że badanie Study 101 prowadzono w 2 etapach: pierwszy etap był badaniem I fazy mającym na celu ustalenie optymalnego dawkowania brygatynibu, drugi etap miał na celu ocenić skuteczność i bezpieczeństwo brygatynibu w 5 kohortach. W badaniach uwzględniono chorych z zaawansowanym (lokalnie lub przerzutowym) rakiem niedrobnokomórkowym płuca, z rearanżacją genu ALK, opornych na leczenie kryzotynibem lub alektynibem.

- badania oceniające chemioterapię z zastosowaniem pemetreksedu lub docetakselu: Novello 2017 (ALUR), Shaw 2017a (ASCEND-5) [redacted].

W ramach porównania z chemioterapią wnioskodawca zaplanował ocenę [redacted] na podstawie dwóch publikacji: Novello 2018 (opisującą badanie ALUR) oraz Shaw 2017a (opisującą badanie ASCEND 5). [redacted] Badania ALUR i ASCEND 5 to randomizowane, wieloośrodkowe próby kliniczne, w których uwzględniono pacjentów z ALK dodatnim NDRP leczonych wcześniej chemioterapią oraz kryzotynibem. [redacted]

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badań włączonych do analizy MAIC znajdują się w rozdziale 7.1 AKL Wnioskodawcy.

| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Żaden z powyższych przeglądów nie odpowiadał bezpośrednio na pytanie odnośnie względnej skuteczności i bezpieczeństwa LOR i rozpatrywanych komparatorów w populacji docelowej – z tego względu nie przedstawiono ich wyników w niniejszej AWA. Wnioskodawca podsumował wnioski płynące z ww. przeglądów w rozdziale 3 AKL.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono charakterystykę badań Solomon 2018, Lee 2019 i Zhou 2020, które były podstawą oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu Lorviqua przez wnioskodawcę.

Szczegółowy opis badań wskazanych w tabeli znajduje się w rozdziale 15.11 AKL wnioskodawcy.

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|---|---|
| <p>Solomon 2018 NCT01970865 Besse 2018, Bauer 2018, Solomon 2017a, Camidge 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p> | <p>Badanie II fazy, prospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, bez grupy kontrolnej</p> <p>Typ hipotezy: nd</p> <p><u>Interwencja:</u> lorlatynib w dawce 100mg podawany doustnie, 1x dziennie w 21 dniowych cyklach;</p> <p>Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, nieakceptowanej toksyczności leczenia, wycofania zgody przez pacjenta na udział w badaniu lub zgonu.</p> <p><u>Czas obserwacji ogólnie:</u> ok 7 mies.</p> <p>Mediana czasu obserwacji dla oceny odpowiedzi na leczenie: EXP2 3A: 6,9 mies. EXP3B: 7,0 mies. EXP4 5: 7,2 mies.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek \geq 18 lat; • stan sprawności ECOG 0-2; • chorzy z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym przerzutowym NSCLC z obecną mutacją ALK lub ROS1; • dostępna archiwalna próbka tkanki, pobrana przed włączeniem do badania; • co najmniej jedna mierzalna zmiana pozaczaszkowa wg RECIST 1.1; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ucisk na rdzeń kręgowy, za wyjątkiem chorych z dobrą kontrolą bólu lub ustąpieniem objawów neurologicznych w okresie 4 tyg. przed włączeniem do badania; • aktywne, klinicznie istotne zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe (HBV, HCV, HIV, AIDS); • klinicznie istotna choroba sercowo naczyniowa w okresie < 3 miesiące przed włączeniem; • duży zabieg operacyjny w okresie 4 tyg. przed włączeniem, w przypadku mniejszych zabiegów chirurgicznych powinien upłynąć minimalny czas wymagany do dostatecznego zagojenia się rany; • radioterapia, z wyjątkiem radioterapii paliatywnej w celu kontroli bólu (\leq10 frakcji, ukończone co najmniej 48 godz. przed włączeniem do badania); • wcześniejsze stosowanie immunoterapii; • systemowa chemioterapia ukończona w okresie krótszym niż 5 czasów półtrwania leku przed włączeniem do badania;wcześniejsze naświetlanie >25% szpiku kostnego; • istotne czynniki ryzyka ostrego zapalenia trzustki w ocenie badaczy; • historia zaawansowanej, rozsiaanej, obustronnej w stopniu 3 lub 4 śródmiąższowej choroby płuc lub śródmiąższowego włóknienia płuc. <p><u>Ogółem: 275</u> <u>EXP1:</u> 30 <u>EXP2:</u> 27 <u>EXP3a:</u> 32 <u>EXP3b:</u> 28 <u>EXP4:</u> 65</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • obiektywna odpowiedź guza, zdefiniowana jako CR lub PR; • wewnątrzczaszkowa odpowiedź guza wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST v1.1. <p><u>Wybrane drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • ocena jakości życia (QoL) mierzona za pomocą kwestionariuszy QLQ-C30, QLQ-LC13; • czas do pierwszej odpowiedzi guza; • czas trwania odpowiedzi (DR); • przeżycie wolne od progresji (PFS); • ocena bezpieczeństwa. |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|---|---|
| | | EXP5: 46 EXP6: 47 Wiek uczestników mediana: 54 (45; 62) Wiek uczestników średnia: 53,6 (12,1) | |
| Lee 2019 <u>Źródło finansowania:</u> grant koreańskiego ministerstwa zdrowia | Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe Typ hipotezy: nd <u>Interwencja:</u> Lorlatynib podawany doustnie w dawce 100mg, 1x dziennie zgodnie z dawką badania I fazy Shaw 2017 w 21 dniowych cyklach. Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, klinicznego pogorszenia stanu zdrowia, nieakceptowanej toksyczności leczenia, wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu. <u>Mediana długości leczenia:</u> 5,8 mies. (1,3-16,5) | <u>Kryteria włączenia:</u> chorzy z zaawansowanym NSCLC z obecną mutacją ALK lub ROS1. <u>Kryteria wyłączenia:</u> b.d. <u>Liczebność populacji:</u> 12 Grupa z rearanżacją ALK: 10 Grupa z rearanżacją ROS1: 2 Grupa przyjmująca TKI II generacji w II linii leczenia: 10 <u>Wiek uczestników mediana:</u> 55 (36-76) | <u>Punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • czas trwania odpowiedzi (DR); • przeżycie wolne od progresji (PFS); • ocena bezpieczeństwa. |
| Zhu 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer | Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe (USA, Hong Kong, Singapur, Korea Południowa, Tajwan, Tajlandia) Typ hipotezy: nd <u>Interwencja:</u> Lorlatynib w początkowej dawce 100 mg dziennie Mediana obserwacji: 6,8 mies. (0,2-24,7) | <u>Kryteria włączenia pacjentów leczonych w ośrodkach w USA:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 lat • histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie NDRP z obecną rearanżacją ALK lub ROS1 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wszystkimi lokalnie zatwierdzonymi inhibitorami ALK; • udokumentowane co najmniej jedno niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii lub immunoterapii (w indywidualnych przypadkach kryterium mogło być zniesione); • prawidłowa czynności szpku kostnego, wątroby, nerek i trzustki • leczenie lorlatynibem w ramach programów wczesnego lub rozszerzonego dostępu w ośrodkach klinicznych <u>Kryteria włączenia pacjentów leczonych w ośrodkach w Hong Kongu, Singapurze, Korei Południowej, Tajwanie i Tajlandii:</u> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z opornym na leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej NDRP z obecną rearanżacją ALK lub ROS1; • progresja choroby podczas stosowania wszystkich lokalnie zatwierdzonych inhibitorów kinazy tyrozynowej; • leczenie lorlatynibem w ramach programów wczesnego lub rozszerzonego dostępu w ośrodkach klinicznych <u>Kryteria wyłączenia pacjentów leczonych w ośrodkach w USA*:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza terapia tj.: operacja, chemioterapia, radioterapia lub inna terapia przeciwnowotworowa • historia śródmiąższowego zwłóknienia lub śródmiąższowej choroby płuc • ostre zapalenie trzustki w wywiadzie • istotnie klinicznie choroby sercowo naczyniowe <u>Liczebność populacji:</u> Ogółem: 95 | <u>Punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)[^]; • czas trwania leczenia (DOT); • odsetek chorych z kontrolą choroby (DCR). |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|----------|---|----------------|
| | | Chorzy z mutacją genu ALK: 76 Chorzy z mutacją genu ROS1: 19 Gruzolakorak: 72 (95%) Rak kolczystokomórkowy: 1 (1%) Nieokreślony: 3 (4%) Wiek uczestników mediana: 53 (13 - 73) | |

Skróty: b.d. – brak danych; DCR - odsetek chorych z kontrolą choroby (ang. disease control rate); DOT - czas trwania leczenia (ang. duration of treatment); DR - czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response); ECOG - skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; HBV - wirus zapalenia wątroby typu B; HCV - wirus zapalenia wątroby typu C; HIV - Ludzki wirus niedoboru odporności; NSCLC - Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. Non-small-cell lung carcinoma); ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate); OS - przeżycie całkowite (ang. overall survival); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. progression - free survival); QoL - ocena jakości życia (ang. quality of life); RECIST - Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

*w ośrodkach w Hong Kongu, Singapurze, Korei Południowej, Tajwanie i Tajlandii nie podano kryteriów wyłączenia

^brak definicji ORR w publikacji Zhu 2020, jednak na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że definicja ta była spójna z badaniem Solomon 2018, tzn. ORR obejmuje odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą lub częściową

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań włączonych do raportu za pomocą skali NICE. Wyniki przeprowadzonej oceny znajdują się w rozdz. 5 AKL Wnioskodawcy.

Analicyści Agencji dokonali weryfikacji oceny jakości badań jednoramiennych Solomon 2018, Lee 2019 i Zhu 2020 oceniających skuteczność praktyczną produktu leczniczego Lorviqua. Zastosowano skalę NICE dla badań jednoramiennych, ocena analityków Agencji była zgodna z oceną wnioskodawcy. Wynik przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocena jakości badań jednoramiennych w skali NICE – Solomon 2018, Lee 2019, Zhu 2020

| Oceniany element | Punktacja („TAK” – 1 pkt., „NIE” – 0 pkt.) | | |
|--|---|----------|----------|
| | Solomon 2018 | Lee 2019 | Zhu 2020 |
| Badanie wieloośrodkowe | 1 | 0 | 1 |
| Jasno określony cel badania | 1 | 1 | 1 |
| Jasno sformułowane kryteria włączenia i wyłączenia | 1 | 0 | 1 |
| Jasna definicja punktów końcowych | 1 | 1 | 1 |
| Badanie prospektywne | 1 | 0 | 0 |
| Rekrutacja odbyła się w sposób konsekwentny | 0 | 0 | 0 |
| Jasno przedstawione najważniejsze wyniki badania | 1 | 1 | 1 |
| Przedstawiona analiza wyników w podgrupach | 1 | 0 | 1 |
| Łączna ocena | 7 | 3 | 6 |

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 13 AKL wnioskodawcy):

- W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedynie badania bez grupy kontrolnej, co uniemożliwiło bezpośrednie porównanie lorlatynibu z chemioterapią standardową oraz ALK TKI, jak również wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator. (...)
- W badaniu Solomon 2018 włączano pacjentów z rakiem uogólnionym, natomiast kryteria programu lekowego obejmują także stopień miejscowo zaawansowany (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) – taka populacja została natomiast uwzględniona w badaniu Lee 2019;
- Badanie o numerze NCT01970865 (składające się z prób I i II fazy, opisanych odpowiednio w publikacjach Shaw 2017 i Solomon 2018) obejmowało populację szerszą niż zdefiniowana

w proponowanym projekcie lekowym odnośnie wcześniejszego leczenia, w tym także chorych uprzednio nieleczonych, analiza wyników odnośnie skuteczności klinicznej została jednak zaplanowana a priori w protokole w wyróżnionych kohortach, w tym chorych po zastosowaniu co najmniej jednej linii ALK TKI (z lub bez wcześniejszej chemioterapii) – kohorta EXP2-5 (N = 198), a w wśród nich po zastosowaniu kryzotynibu – kohorta EXP2-3a (N = 59) oraz chorych po zastosowaniu co najmniej jednej linii ALK TKI II generacji – kohorta EXP3b-5 (N = 139) (populacja docelowa w niniejszym raporcie). Gdzie było to możliwe wyróżniano podgrupę docelową, podano także wyniki w szerszych kohortach EXP2-5, częściowo spełniających założenia programu;

Komentarz Agencji:

Zgodnie z informacjami podanymi w publikacji Solomon 2018 i protokole do badania Solomon 2018, wg których w badaniu tym jako kolejną linię liczenia rozumiano również ponowne podanie tego samego inhibitora ALK, analitycy Agencji mieli początkowo wątpliwości co do zgodności kohort EXP-3b-5 z populacją docelową. Jednak potwierdzenie tej kwestii odnaleziono w publikacji Bauer 2020, gdzie kohortę EXP3b-5 określono jako chorych, którzy otrzymali ≥ 1 inhibitor ALK II generacji. Również w dyskusji publikacji Solomon 2018 chorzy z kohort EXP-3b i EXP-4-5 są określani jako pacjenci, którzy stosowali inhibitor ALK II generacji.

- Do badania Solomon 2018 włączano także chorych z rearanżacją genu ROS1, ale stanowili oni oddzielnie ocenianą kohortę pacjentów (EXP6);
- Część danych prezentowanych w publikacji Solomon 2018 nie została przedstawiona oddzielnie dla docelowej populacji niniejszego raportu, ale dla populacji szerszej, np. pacjentów po co najmniej jednym ALK TKI (ocena jakości życia) lub łącznej populacji włączonej do próby klinicznej (ocena bezpieczeństwa) (...)
- Drugie z analizowanych badań, Lee 2019, było niewielką próbą (12 pacjentów), w której bardzo szczerkowo określono kryteria włączenia i wykluczenia uwzględnionych w nim pacjentów. Niemniej jednak 83% chorych otrzymywało w nim ALK TKI II generacji w drugiej linii leczenia;

Komentarz Agencji:

W publikacji Lee 2019 nie przedstawiono kryteriów wyłączenia pacjentów z badania.

- Dane na temat porównania lorlatynibu z wybranymi komparatorami pochodziły z dostarczonych przez Wnioskodawcę dokumentów, w których zaprezentowano wyniki porównania lorlatynibu z chemioterapią (pemetreksedem lub docetakselem), alektynibem, cerytynibem oraz brygatynibem, w leczeniu II lub dalszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, wykorzystując metodę MAIC (z ang. matching-adjusted indirect comparison analysis) – trzeba mieć na uwadze, że takie porównanie pośrednie jest wyjściowo mniej wiarygodne niż wyniki porównania „head-to-head”;
- W niniejszej analizie jeden z wybranych komparatorów stanowiła chemioterapia stosowana po terapii ALK TKI II generacji, [redacted]

Ograniczenia analizy MAIC (rozdz. 13 AKL wnioskodawcy):

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Analiza MAIC dla porównania lorlatynibu vs chemioterapia została przeprowadzona z wykorzystaniem wyników badań dla chemioterapii jednoskładnikowej: pemetreksedu lub docetakselu. [redacted]



W odróżnieniu od wnioskodawcy, analitycy Agencji uznali badanie Lee 2019 za badanie opisujące skuteczność praktyczną lorlatynibu. Należy mieć jednak na uwadze, że podawanie leku w ramach programów *compassionate use* dotyczy niezarejestrowanych produktów leczniczych i przebiega często w specyficznym określonych warunkach, zależnych zwykle od państwa, w którym realizowany jest program.

Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use> [data dostępu: 16.07.2020 r.]

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie eksperymentalne II fazy Solomon 2018:

Poniżej przedstawiono wyniki badania II fazy Solomon 2018, badającego skuteczność produktu leczniczego Lorviqua w populacji pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją genu ALK lub ROS1. Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione pogrubioną czcionką.

Jakość życia (QoL)

W badaniu Solomon 2018 oceniono jakość życia pacjentów w grupie chorych z rearanżacją genu ALK, którzy stosowali wcześniej ≥ 1 ALK TKI, czyli w ramach subpopulacji EXP 2-5. Wyniki oceny ogólnej jakości życia przedstawiono w poniższej tabeli. Poprawa oznacza wzrost oceny o ≥ 10 punktów, natomiast pogorszenie – spadek o ≥ 10 punktów. Do oceny jakości życia posłużono się standardowym kwestionariuszem QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire - Core 30) składającym się z 30 pytań, dotyczących wpływu choroby na funkcjonowanie w różnych obszarach życia oraz wpływu dolegliwości na jakość życia chorego. Wyniki w zakresie poszczególnych domen zostały przedstawione w rozdziale 5.4.5 AKL wnioskodawcy.

Tabela 15. Lorviqua – ocena jakości życia w subpopulacji EXP 2-5 – Solomon 2018

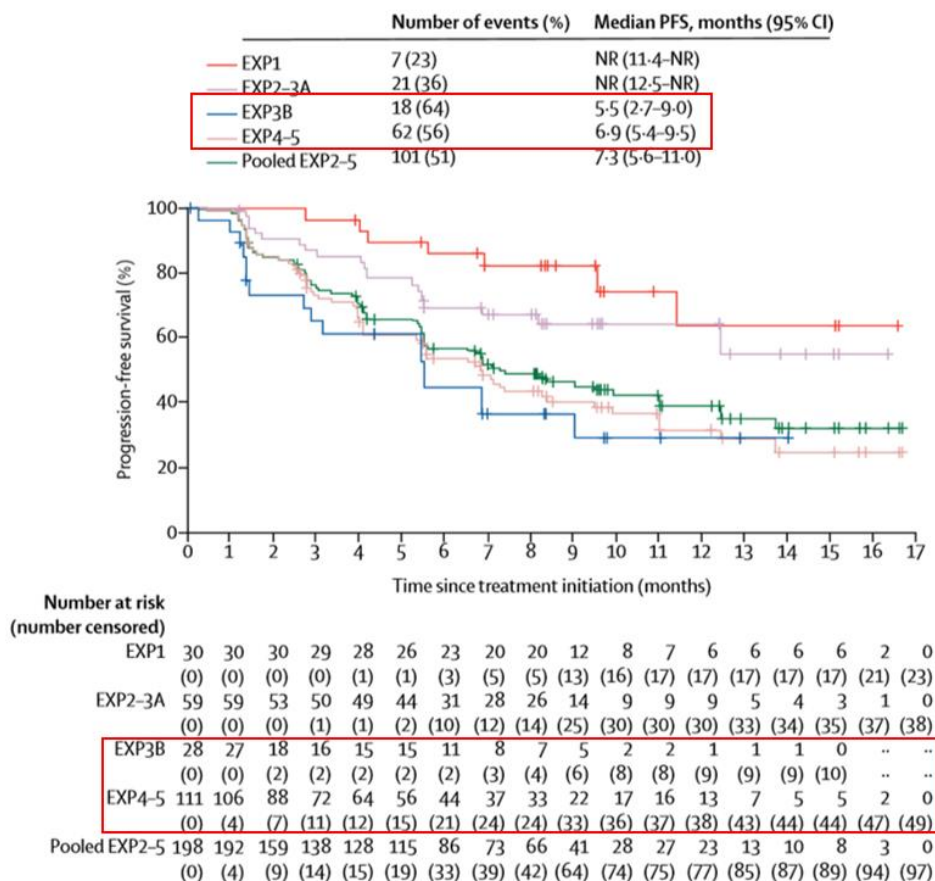
| Punkt końcowy | Okres obs. | N | n (%) | | |
|--------------------------------------|----------------|------------|------------|------------|-------------|
| | | | Poprawa | Stabilny | Pogorszenie |
| Ogólna jakość życia (QLQ C30) | 7 mies. | 184 | 72 (39,1%) | 78 (42,4%) | 34 (18,5%) |

Skróty: QLQ C30 – (ang. Quality of Life Questionnaire - Core 30) kwestionariusz służący do pomiaru jakości życia pacjentów onkologicznych

Poprawę jakości życia zanotowano u 39% pacjentów w subpopulacji EXP 2-5, pogorszenie jakości życia stwierdzono u 18,5% pacjentów.

Przeżycie wolne od progresji

W badaniu Solomon 2018 oceniono przeżycie wolne od progresji pacjentów. Wyniki pochodzące z publikacji pełnotekstowej Solomon 2018 przedstawiono na poniższym wykresie. Do analizy dołączono doniesienia konferencyjne Besse 2018, aktualizujące wyniki badania Solomon 2018.



Rysunek 1. Przeżycie bez progresji – krzywa Kaplana-Meiera (Solomon 2018)

W subpopulacjach EXP 3B i EXP4-5, czyli wśród chorych o charakterystyce odpowiadającej populacji docelowej, mediana PFS osiągnęła natomiast wartości odpowiednio 5,5 mies. i 6,9 mies.

Zgodnie z wynikami wskazanymi w abstrakcie konferencyjnym Besse 2018 mediana PFS w grupie EXP2-3A, czyli wśród chorych otrzymujących wcześniej wyłącznie kryzotynibem lub kryzotynibem i chemioterapią wyniosła 11,1 mies. (95% CI: 8,2; nie osiągnięto).

Odpowiedź na leczenie

W poniższej tabeli przedstawiono najistotniejsze wyniki oceny odpowiedzi na leczenie pochodzące z badania Solomon 2018. Pozostałe dane znajdują się w rozdziale 5.4.1 AKL wnioskodawcy. W ramach kohorty reprezentatywnej względem populacji docelowej – EXP3b-5 odpowiedź całkowita lub częściowa wystąpiła odpowiednio u 2,2% i 35,3% chorych. Progresję choroby odnotowano natomiast u 19,4%.

Tabela 16. Lorviqua – odpowiedź na leczenie – Solomon 2018

| Punkt końcowy | Okres obs. | EXP2-3A N=59 | EXP3B - 5 N=139 |
|--------------------------------|------------|-----------------|--------------------|
| Odpowiedź całkowita (CR) n (%) | 7 msc. | 1 (2%) | 3 (2,2%) |
| Odpowiedź częściowa (PR) n (%) | | 40 (68%) | 49 (35,3%) |

| Punkt końcowy | Okres obs. | EXP2-3A N=59 | EXP3B - 5 N=139 |
|---|------------|------------------------------|------------------------|
| Obiektywna progresja n (%) | | 6 (10%) | 27 (19,4%) |
| Obiektywna odpowiedź na leczenie (CR lub PR) n (%) (95% CI) | 17 mies. | 41 (69,5%) (56,1%; 80,8%) | 56 (40%) (32%; 49%) |
| Mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI) [miesiące] | | no. (8,4; no.) | 7,1 (5,6; 24,4) |

Skróty: CR – całkowita remisja; PR – częściowa remisja; no. – nie osiągnięto

Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi w kohortach EXP2-3A, w kohortach EXP3b-5 mediana ta wyniosła 7,1 miesiąca.

W badaniu Solomon 2018 przeprowadzono również ocenę wewnątrzczaszkowej i pozaczaszkowej odpowiedzi na leczenie. Najważniejsze wyniki w zakresie odpowiedzi wewnątrzczaszkowej dla pacjentów z ≥ 1 wyjściowo mierzalną zmianą przedstawia poniższa tabela. Pozostałe dane dostępne są w analizie wnioskodawcy w rozdziale 5.4.1.

Tabela 17. Lorviqua – wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie w przypadku pacjentów z ≥ 1 wyjściowo mierzalną zmianą – Solomon 2018

| Punkt końcowy | Okres obs. | EXP2-3A N=23 | EXP3B - 5 N=58 |
|--------------------------------|------------|-----------------|-------------------|
| Odpowiedź całkowita (CR) n (%) | 7 msc. | 5 (22%)* | 11 (19,0%)* |
| Odpowiedź częściowa (PR) n (%) | | 15 (65%) | 20 (34,5%) |
| Obiektywna progresja n (%) | | 0 (0%) | 7 (12,1%) |

Skróty: CR – całkowita remisja; PR – częściowa remisja;

*nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności w liczbie chorych osiągających odpowiedź całkowitą ogółem i odpowiedź całkowitą wewnątrzczaszkową

Tabela 18. Lorviqua – pozaczaszkowa odpowiedź na leczenie – Solomon 2018

| Punkt końcowy | Okres obs. | EXP2-3A N=59 | EXP3B - 5 N=137 |
|--------------------------------|------------|---------------------------------------|--------------------|
| Odpowiedź całkowita (CR) n (%) | 7 msc. | EXP2: 2 (7,4%) EXP3a: 0 (0%) | 5 (3,6%) |
| Odpowiedź częściowa (PR) n (%) | | EXP2: 15 (55,6%) EXP3a: 15 (46,9%) | 42 (30,7%) |
| Obiektywna progresja n (%) | | EXP2: 1 (3,7%) EXP3a: 2 (6,3%) | 20 (14,6%) |

Skróty: CR – całkowita remisja; PR – częściowa remisja;

Skuteczność praktyczna

Przeżycie całkowite

Wyniki oceny przeżycia całkowitego w badani Zhu 2020 przedstawiono w tabeli poniżej. W badaniu Zhu 2020 przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od diagnozy zaawansowanego niedrobnkokomórkowego raka płuca do zgonu.

W obu badaniach mediana przeżycia obserwowanych chorych nie została osiągnięta. Poniżej przedstawiono wyniki badania Zhu 2020 w zakresie odsetka 5-letniego przeżycia w podziale na subpopulacje wyróżnione na podstawie liczby stosowanych wcześniej inhibitorów TKI.

Tabela 19. Lorviqua – przeżycie całkowite: odsetek 5-letniego przeżycia – Zhu 2020

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obs. | Populacja | N | 5-letnie przeżycie (95% CI) [%] |
|---------------|----------|------------|-----------|----|---------------------------------|
| OS | Zhu 2020 | bd. | Ogółem | 76 | 79,4% (65,9%; 88,1%) |

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obs. | Populacja | N | 5-letnie przeżycie (95% CI) [%] |
|---------------|---------|------------|------------------------------|----|---------------------------------|
| | | | Chorzy po 1 ALK II generacji | 9 | 85,7% (33,4%; 97,9%) |
| | | | Chorzy po 2 ALK TKI | 45 | 85,7% (68,8%; 93,9%) |
| | | | Chorzy po ≥ 2 ALK TKI | 66 | 77,9% (62,7%; 87,5%) |
| | | | Chorzy po ≥ 3 ALK TKI | 21 | 72,5% (45,5%; 87,7%) |

Skróty: NO – nie osiągnięto; bd – brak danych; OS – przeżycie całkowite

Najniższy odsetek 5-letniego przeżycia odnotowano wśród grupy 21 chorych po przynajmniej 3 wcześniejszych ALK TKI. Najwyższy odsetek 5-letniego przeżycia zaobserwowano natomiast wśród chorych po 1 ALK TKI II generacji i u chorych po 2 ALK TKI – w obu przypadkach wyniósł on 85,7%.

Odpowiedź na leczenie

W poniższej tabeli przedstawiono najistotniejsze wyniki oceny odpowiedzi na leczenie badania Zhu 2020 i Lee 2019.

Tabela 20. Lorviqua – odpowiedź na leczenie – Zhu 2020, Lee 2019

| Punkt końcowy | Okres obs. | Zhu 2020 | | | | | Lee 2019 |
|---|------------|--------------|----------------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| | | Ogółem N=64 | Chorzy po 1 ALK II generacji N=8 | Chorzy po 2 ALK TKI N=38 | Chorzy po ≥ 2 ALK TKI N=55 | Chorzy po ≥ 3 ALK TKI N=17 | Chorzy z mutacją genu ALK N=9 |
| Odpowiedź całkowita (CR) n (%) | bd. | 2 (3,1%) | 0 (0%) | 1 (2,6%) | 1 (1,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Odpowiedź częściowa (PR) n (%) | | 19 (29,7%) | 1 (12,5%) | 15 (39,5%) | 18 (32,7%) | 3 (17,6%) | 6 (67%) |
| Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) (%) (95% CI) | | 33%(22%;46%) | 13% (0%;53%) | 42% (26%;49%) | 35% (22%;49%) | 18% (4%;43%) | 64% (bd) |

Skróty: bd. – brak danych; CR – całkowita remisja; PR – częściowa remisja;

W badaniu Zhu 2020 ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało 33% chorych (95% CI: 22%; 46%). Wśród 8 chorych, którzy otrzymywali wcześniej 1 linię leczenia ALK TKI II generacji, odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie wyniósł 13% (95% CI: 0%; 53%). W pozostałych subpopulacjach wyróżnionych na podstawie liczby stosowanych wcześniej inhibitorów ALK odsetek ORR wyniósł od 18% do 42%.

W badaniu Lee 2019 żaden z pacjentów z mutacją genu ALK nie osiągnął odpowiedzi całkowitej. Odpowiedź częściową uzyskało 6 (67%) pacjentów.

Tabela 21. Lorviqua – pozaczaszkowa i wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie – Zhu 2020, Lee 2019

| Punkt końcowy | Okres obs. | Zhu 2020 | | Lee 2019 |
|---|------------|--|--|--|
| | | Pozaczaszkowa odpowiedź na leczenie N=59 | Wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie N=52 | Wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie N=3* |
| Odpowiedź całkowita (CR) n (%) | bd. | 2 (3,4%) | 6 (11,5%) | 1 (33%) |
| Odpowiedź częściowa (PR) n (%) | | 11 (18,6%) | 12 (23,1%) | 2 (67%) |
| Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) (%) (95% CI) | | 22% (12%;35%) | 35% (3%;60%) | bd |

CR – całkowita remisja; PR – częściowa remisja; bd – brak danych

*dotyczy liczby chorych z mierzalną zmianą w OUN

W badaniu Zhu 2020 ORR pozaczaszkową odnotowano u 22% (95% CI: 12%; 35%) pacjentów, podczas gdy ORR wewnątrzczaszkowa wyniosła 35% (95% CI: 22%; 49%).

W badaniu Lee 2019 u 3 (z 3 chorych z mierzalną zmianą w OUN) pacjentów z grupy z mutacją genu ALK zaobserwowano wewnątrzczaszkową odpowiedź na leczenie.

Przeżycie wolne od progresji

W retrospektywnych badaniach Zhu 2020 i Lee 2019 oceniono przeżycie wolne od progresji pacjentów. Wyniki pochodzące z publikacji przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 22. Lorviqua – przeżycie wolne od progresji – Zhu 2020, Lee 2019

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obs. | Populacja | N | Mediana PFS (95% CI) [mies.] |
|---------------|----------|------------|------------------------------|----|------------------------------|
| PFS | Zhu 2020 | bd. | Ogółem | 76 | 9,3 (6,5; NO) |
| | | | Chorzy po 1 ALK II generacji | 9 | 9,2 (3,3; NO) |
| | | | Chorzy po 2 ALK TKI | 45 | NO (4,5; NO) |
| | | | Chorzy po ≥ 2 ALK TKI | 66 | 11,2 (4,5; NO) |
| | | | Chorzy po ≥ 3 ALK TKI | 21 | 6,5 (3,5; 11,6) |
| | Lee 2019 | bd. | Ogółem | 12 | 6,5 (1-16,5)* |
| | | | Chorzy z mutacją genu ALK | 10 | 6,5 (1-16,5) |

Skróty: bd. – brak danych; NO – nie osiągnięto, bd – brak danych

*obliczone przez wnioskodawcę na podstawie danych dla pojedynczych pacjentów z badania Lee 2019

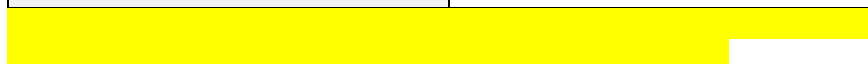
W badaniu Zhu 2020 w subpopulacji chorych z rearanżacją genu ALK mediana PFS wynosiła 9,3 miesiąca (95% CI: 6,5; nie osiągnięto). Najdłuższą medianę PFS odnotowano w podgrupie chorych otrzymujących przynajmniej 2 wcześniejsze terapie ALK TKI – wyniosła ona 11,2 (95% CI: 4,5; nie osiągnięto) miesięcy, przy czym warto zwrócić uwagę, że była to grupa najliczniej reprezentowana w badaniu Zhu 2020.

W badaniu Lee 2019 mediana PFS zarówno w populacji ogółem, jak i wśród chorych z mutacją genu ALK wyniosła 6,5 mies.

Porównanie z komparatorami – analiza MAIC:

Przeżycie całkowite OS





Przeżycie wolne od progresji PFS

| [REDACTED] | [REDACTED] | |
|------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwaBadania eksperymentalne: Solomon 2018

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lorviqua na podstawie badania II fazy *Solomon 2018* dla wszystkich kohort.

Odnotowano 128 zgonów: 26 zgonów od rozpoczęcia leczenia do ≤ 28 dni od przyjęcia ostatniej dawki, 38 zgonów podczas okresu obserwacji > 28 dni od ostatniej dawki, 59 zgonów z powodu ocenianej jednostki chorobowej, 5 zgonów z innych przyczyn. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych było konieczne u 3% pacjentów. Zdarzenia niepożądane prowadzące do tymczasowych przerw w dawkowaniu lorlatynibu i zmniejszenia dawki wystąpiły odpowiednio u 93 (34%) i 68 (25%) pacjentów.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE – ang. treatment related adverse events) należały hipercholesterolemia (84%) i hipertriglicydemia (66,5%). Oba rodzaje zdarzeń należały również do najczęściej obserwowanych zdarzeń w 3-4 stopniu nasilenia (w obu przypadkach ok. 16% chorych). Nie zgłoszono zdarzeń niepożądanych 5 stopnia związanych z leczeniem.

Tabela 25. Lorviqua - zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów – Solomon 2018

| Zdarzenia niepożądane | N | Niezależnie od stopnia n (%) | stopnia 3 n (%) | stopnia 4 n (%) |
|-------------------------------|-----|------------------------------|-----------------|-----------------|
| hipercholesterolemia | 275 | 230 (83,6%) | 41 (14,9%) | 4 (1,5%) |
| hipertriglicydemia | | 183 (66,5%) | 38 (13,8%) | 8 (2,9%) |
| obrzęki obwodowe | | 121 (44%) | 6 (2,2%) | 0 |
| neuropatia obwodowa | | 93 (33,8%) | 6 (2,2%) | 0 |
| wpływ na zdolności kognitywne | | 64 (23,3%) | 3 (1,1%) | 0 |
| wzrost masy ciała | | 62 (22,5%) | 10 (3,6%) | 0 |
| wpływ na nastrój | | 44 (16%) | 3 (1,1%) | 0 |
| zmęczenie | | 42 (15,3%) | 1 (<1%) | 0 |
| biegunka | | 36 (13,1%) | 1 (<1%) | 0 |
| wzrost aktywności AST | | 33 (12%) | 1 (<1%) | 0 |
| ból stawów | | 30 (10,9%) | 1 (<1%) | 0 |
| wzrost aktywności ALT | | 28 (10,2%) | 2 (<1%) | 0 |

Publikacja Bauer 2019

Poniżej przedstawiono zbiorcze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lorviqua na podstawie badania I i II fazy dla wszystkich kohort.

Na podstawie publikacji Bauer 2019 odnotowano, iż przerwy w dawkowaniu lub zmniejszenie dawki związane z działaniami niepożądanymi zgłoszono odpowiednio u 21,7% i 19,7% pacjentów. Najczęstszą przyczyną przerw w dawkowaniu lub redukcji dawki był obrzęk (odpowiednio 5,8% i 6,1%). Działania niepożądane, które doprowadziły do trwałego przerwania leczenia były zaburzenia poznawcze (n = 2), zaburzenia nastroju (n = 2), obrzęk (n = 1) i zmęczenie (n = 1). Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należały hipercholesterolemia (82%) i hipertriglicydemia (60%). Oba rodzaje zdarzeń należały również do najczęściej obserwowanych zdarzeń w 3 i 4 stopniu nasilenia (ok. 16%). Nie zgłoszono zdarzeń niepożądanych 5 stopnia związanych z leczeniem.

Tabela 26. Lorviqua - zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów – Bauer 2019

| Zdarzenia niepożądane | N | Niezależnie od stopnia n (%) | stopnia 3 n (%) | stopnia 4 n (%) |
|-------------------------------|-----|------------------------------|-----------------|-----------------|
| hipercholesterolemia | 295 | 243 (82,4%) | 41 (13,9%) | 5 (1,7%) |
| hipertriglicydemia | | 179 (60,7%) | 39 (13,2%) | 7 (2,4%) |
| obrzęki obwodowe | | 151 (51,2) | 7 (2,4%) | 0 |
| neuropatia obwodowa | | 129 (43,7%) | 7 (2,4%) | 0 |
| wpływ na zdolności kognitywne | | 68 (23,1%) | 5 (1,7%) | 0 |
| zmęczenie | | 68 (23,1%) | 1 (<1%) | 0 |
| wpływ na nastrój | | 62 (21%) | 4 (1,4%) | 0 |
| wzrost masy ciała | | 61 (20,7%) | 7 (2,4%) | 0 |
| ból stawów | | 58 (19,7%) | 0 | 0 |
| biegunka | | 52 (17,6%) | 2 (<1%) | 0 |
| zaparcia | | 42 (14,2%) | 0 | 0 |
| zaburzenia widzenia | | 39 (13,2%) | 1 (<1%) | 0 |
| zaburzenia mowy | | 28 (9,5%) | 1 (<1%) | 0 |

Bezpieczeństwo na podstawie badań włączonych do oceny skuteczności praktycznej:

Ocenę bezpieczeństwa w badaniach Zhu 2020 i Lee 2019 przedstawiono łącznie dla całej populacji badanych: chorych z rearanżacją genu ALK oraz chorych z rearanżacją genu ROS1. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Lorviqua - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – Zhu 2020, Lee 2019

| Zdarzenia niepożądane TRAE | Zhu 2020 N = 95 | | | Lee 2019 N=12 |
|--------------------------------------|----------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| | Stopnia 1-2 n (%) | stopnia 3 n (%) | stopnia 4 n (%) | Stopnia 1 -2 n |
| Hipercholesterolemia | 58 (61%) | 8 (8%) | 0 | 10 (83%) |
| Hipertriglicerydemia | 41 (43%) | 4 (4%) | 0 | 1 (<1%) |
| Obrzęki obwodowe | 7 (7%) | 0 | 0 | 3 (25%) |
| Zaburzenia poznawcze | 6 (6%) | 2 (2%) | 0 | bd |
| Zwroty głowy | 3 (3%) | 0 | 0 | Bd |
| Wzrost masy ciała | 3 (3%) | 0 | 0 | Bd |
| Halucynacje | 2 (2%) | 0 | 1 (1%) | Bd |
| Wysypka | 2 (2%) | 0 | 0 | Bd |
| Ból mięśni | 2 (2%) | 0 | 0 | Bd |
| wpływ na nastrój | 2 (2%) | 0 | 0 | Bd |
| Wzrost aktywności ALT | 1 (1%) | 0 | 1 (1%) | Bd |
| zmęczenie | 1 (1%) | 0 | 0 | Bd |
| Wzrost stężenia bilirubiny we krwi | 1 (1%) | 0 | 0 | bd |
| Wzrost stężenia białka c reaktywnego | 1 (1%) | 0 | 0 | bd |
| Hemoroidy | 1 (1%) | 0 | 0 | Bd |
| Zespół suchego oka | 1 (1%) | 0 | 0 | Bd |
| zaburzenia widzenia | 1 (1%) | 0 | 0 | Bd |
| Neuropatia odwodowa | 1 (1%) | 0 | 0 | Bd |
| Zaparcia | 1 (1%) | 0 | 0 | bd |
| Zapalenie płuc | 0 | 1 (1%) | 0 | Bd |
| zaburzenia chodzenia | 0 | 1 (1%) | 0 | bd |

W badaniu Zhu 2020 większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem miała łagodny stopień nasilenia (1-2 stopnia TRAE). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należały hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych 5 stopnia związanych z leczeniem.

U 16 (17%) pacjentów konieczne było czasowe wstrzymanie podanie lorlatynibu. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

W badaniu Lee 2019 odnotowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem miały łagodny stopień nasilenia (1 – 2 stopnia TRAE). Najczęstszym zdarzeniem niepożądany była hipercholesterolemia u 10 (83%) pacjentów. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych powyżej 3 stopnia. Nie raportowano konieczności przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki u pacjentów biorących udział w badaniu. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Wybrane informacje na podstawie ChPL Lorviqua:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: hipercholesterolemia (84,4%), hipertriglicerydemia (67,1%), obrzęki (54,6%), neuropatia obwodowa (47,8%), zaburzenia funkcji poznawczych (28,8%), zmęczenie (28,1%), zwiększenie masy ciała (26,4%), ból stawów (24,7%), objawy zaburzeń nastroju (22,7%) oraz biegunka (22,7%).

Konieczność zmniejszenia dawki z powodu działań niepożądanych wystąpiła u 23,4% pacjentów otrzymujących lorlatynib. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były obrzęki i neuropatia obwodowa. Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 3,1% pacjentów przyjmujących lorlatynib. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia były objawy zaburzeń funkcji poznawczych.

U pacjentów leczonych lorlatynibem dochodziło do ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych ze strony układu oddechowego, wskazujących naILD i (lub) zapalenie płuc. Każdy pacjent zgłaszający zaostrenie objawów ze strony układu oddechowego sugerującychILD i (lub) zapalenie płuc (np. duszność, kaszel i gorączkę) powinien być niezwłocznie przebadany pod kątem wystąpienia tych chorób. W zależności od nasilenia objawów leczenie lorlatynibem należy wstrzymać i (lub) zakończyć.

EMA

Na stronie EMA nie odnaleziono komunikatów dot. bezpieczeństwa stosowania lorlatinibu.

FDA

Odnaleziono ostrzeżenie z 2018 roku dotyczące możliwości występowania ryzyka poważnej hepatotoksyczności przy jednoczesnym stosowaniu silnych induktorów enzymu CYP3A4 i lorantynibu (produkt Lorbreña).

URPL

Na stronie URPL nie odnaleziono komunikatów dot. bezpieczeństwa stosowania lorlatynibu.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, ang. anaplastic lymphoma kinase), u których doszło do progresji po zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK II generacji. Jako komparatory przyjęto chemioterapię standardową, alektynib i cerytynib oraz brygatynib jako komparator dodatkowy.

Dowody dotyczące zastosowania lorlatynibu ograniczają się do badań jednoramiennych, przeprowadzonych w populacji szerszej niż docelowa. W ramach poszczególnych z nich były jednak dostępne wyniki dla subpopulacji o charakterystyce odpowiadającej ocenianemu wskazaniu.

Nie przeprowadzono natomiast względnej oceny bezpieczeństwa porównywanych technologii.

[REDACTED]

Ze względu na powyższe wnioskowanie o względnej skuteczności lorlatynibu i technologii alternatywnych w rozpatrywanym wskazaniu związane jest ze znacznymi ograniczeniami.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib) w porównaniu z aktualną praktyką w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze stwierdzoną mutacją w genie ALK.

Technika analityczna

Główną analizę przeprowadzono przy wykorzystaniu techniki użyteczności kosztów (CUA). Dodatkowo ze względu na niskiej jakości dowody kliniczne na wyższość ocenianej interwencji, przedstawiono elementy analizy konsekwencji kosztów w postaci porównania wskaźników kosztów-użyteczności (CUR) dla technologii medycznych uwzględnionych w analizie.

Porównywane interwencje

Produkt leczniczy Lorviqua porównano z opcjami terapeutycznymi, które z największym prawdopodobieństwem zostaną zastąpione przez lorlatynib (LOR) w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej:

- chemioterapią skojarzoną: *cisplatyna* + pemetreksed (CP);
- alektynibem (ALEK);
- cerytynibem (CRT).

Perspektywa

Wniosek dotyczy refundacji w ramach programu lekowego. Ze względu na znikomy udział kosztów po stronie pacjenta, analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), uznając ją za tożsamą z perspektywą wspólną.

Horyzont czasowy

W AE przyjęto 20-letni horyzont modelowania, który uznano za dożywotni.

Dyskontowanie

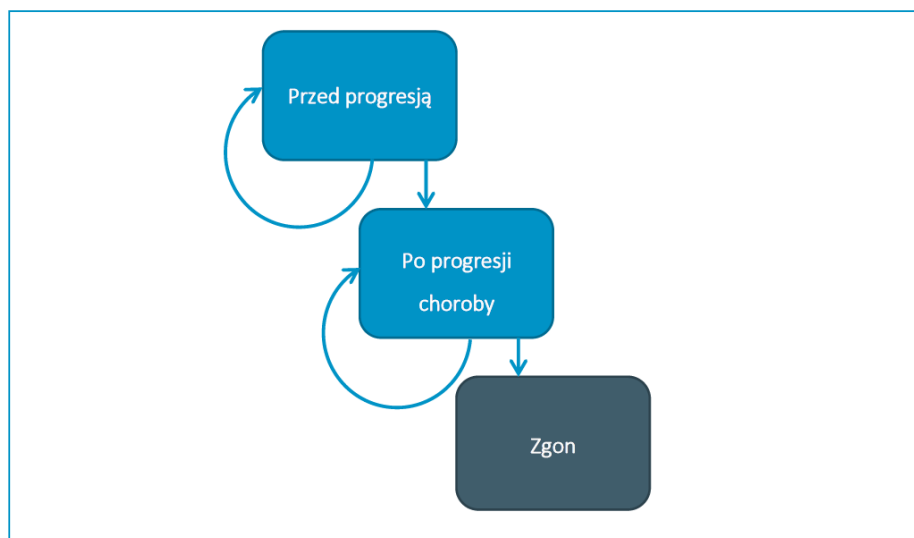
Przyjęto roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównywanych interwencji oparto na globalnym modelu ekonomicznym przygotowanym w programie MS Excel, który dostosowano do polskich warunków w zakresie kosztów, użyteczności oraz danych klinicznych. Koszty i efekty zdrowotne każdej uwzględnionej technologii oszacowano dla jednego uśrednionego pacjenta w 20-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęto długość cyklu równą 30 dni, co odpowiada długości leczenia z wykorzystaniem jednego opakowania produktu Lorviqua w dawce 100 mg

Szczegółowy opis modelu znajduje się w rozdz. 4 AE wnioskodawcy.

Na poniższym schemacie przedstawiono stany zdrowotne uwzględnione w modelu.



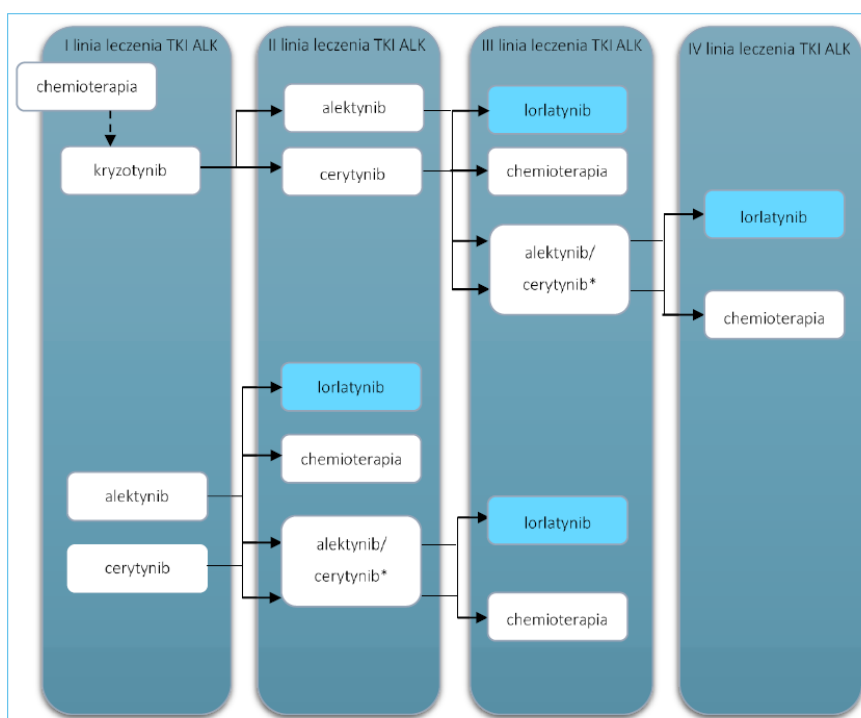
Rysunek 2. Stany zdrowotne w modelu (AE wnioskodawcy)

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Źródłem danych dotyczących skuteczności klinicznej LOR jest jednoramienne, niezaślepienie badanie II fazy NCT01970865 (Solomon 2018). W badaniu wydzielono 6 kohort pacjentów, w zależności od wcześniejszego leczenia i obecności mutacji w genach ALK i ROS1.

Ścieżki terapeutyczne prowadzące do zastosowania lorlatynibu u chorych na ALK+ NDRP przedstawiono poniżej, a ich omówienie zawiera rozdz. 2.3 AE wnioskodawcy.



Rysunek 3. Możliwe ścieżki terapeutyczne prowadzące do zastosowanie lorlatynibu (AE wnioskodawcy)

Dane dotyczące skuteczności względnej komparatorów (CP, ALEK, CRT) pochodzą z porównania pośredniego skorygowanego doborem populacji (MAIC, ang. *Matching-Adjusted Indirect Comparison*) przeprowadzonego

przez wnioskodawcę.

Szczegółowy opis metodyki MAIC przedstawiono w rozdz. 4.8.2 AE wnioskodawcy. Trzy kolejne rysunki przedstawiają

Rysunek 4.

Rysunek 5.

Rysunek 6.

W poniższej tabeli zestawiono dane kliniczne dla lorlatynibu i komparatorów uwzględnione w modelu.

Tabela 28. Zestawienie danych klinicznych wykorzystanych w modelu

| Dane kliniczne | Wartość | Źródło lub założenie |
|--|--|--|
| Przeżycie całkowite (OS) | | |
| Krzywa OS dla LOR | Krzywa parametryczna uogólniona gamma dopasowana do danych z badania** | NCT01970865 (Solomon 2018) |
| OS: ChT vs LOR | ██████████ | Założenie własne: HR dla OS równy HR dla PFS |
| OS: ALEK vs LOR | ██████████ | Porównanie pośrednie metodą MAIC |
| OS: CRT vs LOR | ██████████ | Porównanie pośrednie metodą MAIC |
| ChT cisplatyna + pemetreksed vs mono-chemioterapia | HR = 0,80* | NICE 2020 |
| Przeżycie wolne od progresji (PFS) | | |
| Krzywa PFS dla lorlatynibu | Krzywa parametryczna uogólniona gamma dopasowana do danych z badania** | NCT01970865 |
| PFS: ChT vs LOR | ██████████ | Porównanie pośrednie metodą MAIC |
| PFS: ALEK vs LOR | ██████████ | Porównanie pośrednie metodą MAIC |
| PFS: CRT vs LOR | ██████████ | Porównanie pośrednie metodą MAIC |
| ChT cisplatyna + pemetreksed vs mono-chemioterapia | HR = 0,80* | NICE 2020 |
| Długość leczenia | | |
| Krzywa ToT dla LOR | Krzywa parametryczna uogólniona gamma dopasowana do danych z badania# | NCT01970865 |
| Krzywe ToT dla komparatorów | Krzywa parametryczna wykładnicza dopasowana do mediany czasu leczenia, ograniczona do maksymalnie 6 cykli chemioterapii# | Shaw 2017, Ou 2016 |
| Pozostałe parametry | | |
| RDI lorlatynibu | ██████████ | NCT01970865 (Solomon 2018) |

* w odpowiedzi na pismo AOTMiT ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przyjął współczynnik korygujący wynikający z ewentualnej wyższej skuteczności chemioterapii dwulekowej nad jednolekową (na podstawie: NICE 2020), dla której były dostępne wyniki analizy MAIC

** krzywe przedstawiono w rozdz. 8.4.3.1 i 8.4.3.2 wnioskodawcy

krzywe przedstawiono w rozdz. 4.8.3.3 AE wnioskodawcy

Skróty: ALEK – alektynib; CRT – certynib; ChT – chemioterapia; LOR – lorlatynib OS – przeżycia całkowite; PFS – przeżycie wolne od zdarzeń, ToT – czas trwania leczenia (*ang. time on treatment*); RDI – względna intensywność dawki (*ang. relative dose intensity*)

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty:

- produktu Lorviqua;
- komparatorów (ALEK, CRT, CP);
- związane z podawaniem leczenia;
- diagnostyki i monitorowania;
- leczenia zdarzeń niepożądanych;
- związane z kolejną linią leczenia (koszty leków + koszty podania);
- opieki terminalnej.

Najistotniejsze parametry kosztowe przyjęte w analizie ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis uwzględnionych kosztów znajduje się w rozdz. 4.10 AE wnioskodawcy.

Tabela 29. Najważniejsze parametry kosztowe przyjęte w AE wnioskodawcy

| Parametr | Wartość [PLN] | Źródło |
|--|---------------------------------------|------------------------|
| Koszty leków | | |
| Koszt Lorviqua* (bez RSS) | [redacted] | Wniosek refundacyjny |
| Koszt Lorviqua* (z RSS) | [redacted] | |
| Koszt alektynibu** | [redacted] | [redacted] |
| Koszt certynibu** | [redacted] | |
| Koszt pemetreksedu | [redacted] | DGL 01/07/2020 |
| Koszt cisplatyny | [redacted] | |
| Koszty podania | | |
| Koszt podania doustnego | 108,16 lub 115,89 / cykl [#] | DGL 100/2019 |
| Koszt podania dożylnego | 350,13 / cykl | DGL 024/2020 |
| Koszty diagnostyki i monitorowania | | |
| Koszt diagnostyki i monitorowania: Lorviqua/alektynib/certynib | 322,55 / cykl | DGL 100/2019 |
| Koszt diagnostyki i monitorowania: chemioterapia | 266,51 / cykl | DGL 024/2020 |
| Koszt diagnostyki i monitorowania po progresji choroby | 266,51 / cykl | |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych | | |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: Lorviqua | [redacted] | Założenia wnioskodawcy |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: alektynib | [redacted] | |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: certynib | [redacted] | |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: chemioterapia | [redacted] | |
| Pozostałe koszty | | |
| Koszt kolejnej linii leczenia (chemioterapia ^{##}) | [redacted] | [redacted] |
| Koszt opieki końca życia | 10 423,26 | AE Zytiga 2018 |

wysokość kosztu podania jest przeliczana na 30-dniowy cykl i zależy od liczby dawek w opakowaniu

Skróty: DGL – Departament Gospodarki Lekami; RSS – instrument dzielenia ryzyka

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca przeprowadził systematyczne wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej w bazie medycznej Medline oraz Embase. Na podstawie wyszukiwania wyłoniono badanie Mok 2016, które posłużyło do przypisania użyteczności pacjentom leczonym LOR, a więc po progresji choroby. W celu uzupełnienia danych w modelu o użyteczności pacjentów przed progresją, wykorzystano poufne dane wnioskodawcy, które nie zostały przekazane analitykom AOTMiT. W związku z brakiem informacji o użyteczności dla komparatorów, przyjęto założenie o jednakowej wartości użyteczności dla LOR i dla komparatorów. Mimo iż założenie ma charakter konserwatywny, brak danych dotyczących użyteczności dla komparatora stanowi co do zasady ograniczenie analizy. Wnioskodawca uwzględnił dodatkowo samoczynne obniżanie wartości użyteczności w populacji ogólnej na podstawie badania Golicki 2017 oraz przedstawił współczynniki korygujące zastosowane w modelu.

Zestaw użyteczności stanów zdrowia wraz ze spadkiem wynikającym z postępującego wieku podsumowano poniżej.

Tabela 30. Wartości użyteczności wykorzystane w AE wnioskodawcy

| Stan pacjenta | Wartość użyteczności | Źródło |
|---|---|-------------------|
| Przed progresją | | Dane wnioskodawcy |
| Po progresji | 0,702 | Mok 2016 |
| Spadek użyteczności związany z wiekiem (dla populacji ogólnej) | | |
| Wiek ≥45 lat | 0,898 (mnożnik dla stanów w modelu: 1) | Golicki 2017 |
| Wiek ≥55 lat | 0,856 (mnożnik dla stanów w modelu: 0,95) | |
| Wiek ≥65 lat | 0,813 (mnożnik dla stanów w modelu: 0,91) | |
| Wiek ≥75 lat | 0,723 (mnożnik dla stanów w modelu: 0,81) | |

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy kosztów użyteczności przedstawione przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej dla porównań Lorviqua ze wszystkimi komparatorami (perspektywa NFZ, bez RSS)

| Parametr | Lorviqua (LOR) | Cisplatyna + pemetreksed (CP) | Wynik inkrementalny: LOR vs CP | Cerytynib (CRT) | Wynik inkrementalny: LOR vs CRT | Alektynib (ALEK) | Wynik inkrementalny: LOR vs ALEK |
|------------------------|----------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------|---------------------------------|------------------|----------------------------------|
| Efekt [QALY] | 1,899 | 0,520 | 1,380 | 0,732 | 1,167 | 1,181 | 0,718 |
| Koszty całkowite [PLN] | | | | | | | |
| Koszty leków [PLN] | | | | | | | |
| ICUR [PLN/QALY] | | | | | | | |

Skróty: ALEK – alektyn b; CRT – cerytynib; CP – chemioterapia cisplatyna + pemetreksed; LOR – lorlatynib

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Lorviqua we wnioskowanym wskazaniu w miejsce każdego z komparatorów wiąże się z

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej dla porównań Lorviqua ze wszystkimi komparatorami (perspektywa NFZ, z RSS)

| Parametr | Lorviqua (LOR) | Cisplatyna + pemetreksed (CP) | Wynik inkrementalny: LOR vs CP | Cerytynib (CRT) | Wynik inkrementalny: LOR vs CRT | Alektynib (ALEK) | Wynik inkrementalny: LOR vs ALEK |
|------------------------|----------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------|---------------------------------|------------------|----------------------------------|
| Efekt [QALY] | 1,899 | 0,520 | 1,380 | 0,732 | 1,167 | 1,181 | 0,718 |
| Koszty całkowite [PLN] | | | | | | | |
| Koszty leków [PLN] | | | | | | | |

| Parametr | Lorviqua (LOR) | Cisplatyna + pemetreksed (CP) | Wynik inkrementalny: LOR vs CP | Cerytynib (CRT) | Wynik inkrementalny: LOR vs CRT | Alektynib (ALEK) | Wynik inkrementalny: LOR vs ALEK |
|-----------------|----------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------|---------------------------------|------------------|----------------------------------|
| ICUR [PLN/QALY] | | | | | | | |

Skróty: ALEK – alektynib; CRT – cerytynib; CP – chemioterapia cisplatyna + pemetreksed; LOR – lorlatynib

Stosowanie produktu Lorviqua

Wyznaczenie wartości CUR

W odpowiedzi na pismo AOTMiT ws. niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił oszacowania współczynników uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów (CUR) dla wszystkich technologii ujętych w AE. W oparciu o wytyczne HTA, analitycy Agencji uznali za zasadne uzupełnienie AE o ten element w obliczu braku dowodów pozwalających na wiarygodne porównanie LOR z komparatorami.

Tabela 33. Zestawienie wartości CUR dla wszystkich technologii ujętych w AE

| Parametr | Wyniki dla poszczególnych technologii | | | | |
|-------------------------|---------------------------------------|-------------|------|------|------|
| | LOR (bez RSS) | LOR (z RSS) | CP | CRT | ALEK |
| Koszty stosowania [PLN] | | | | | |
| Efekty zdrowotne [QALY] | 1,90 | | 0,52 | 0,73 | 1,18 |
| CUR [PLN/QALY] | | | | | |

Skróty: ALEK – alektynib; CRT – cerytynib; CP – chemioterapia cisplatyna + pemetreksed; LOR – lorlatynib; RSS – instrument dzielenia ryzyka

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Obliczone przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto (CZN), przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, tj. 147 024 PLN/QALY przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ dla porównań leku Lorviqua ze wszystkimi komparatorami

| | Progowa CZN [PLN] | | |
|--|-------------------|------------|-------------|
| | LOR vs CP | LOR vs CRT | LOR vs ALEK |
| | | | |

Skróty: ALEK – alektynib; CRT – cerytynib; CP – chemioterapia cisplatyna + pemetreksed; LOR – lorlatynib; CZN – cena zbytu netto

W związku z brakiem wykazania przewagi terapii lekiem Lorviqua nad refundowaną terapią alternatywną w randomizowanym badaniu klinicznym, **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Wartość CZN, przy której koszt stosowania leku Lorviqua nie jest wyższy od kosztu stosowania technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów (CUR), oszacowano względem [REDACTED]

| [REDACTED] | CZN (UCZ) wynikająca z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [PLN] |
|------------|---|
| [REDACTED] | [REDACTED] |

Skróty: CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu

| [REDACTED] | CZN (UCZ) wynikająca z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [PLN] |
|------------|---|
| [REDACTED] | [REDACTED] |

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości w postaci analizy jednokierunkowej i scenariuszowej. Parametry, których wpływ na wyniki AE testowano w jednokierunkowej analizie wrażliwości podsumowano poniżej.

Tabela 37. Parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (AE wnioskodawcy)

| Testowany parametr | Wartość w analizie podstawowej | Wartości min / max | Źródło zmienności |
|---|--------------------------------|--------------------|-------------------|
| Stopa dyskontowania kosztów | 5% | 0% / – | Założenia własne |
| Stopa dyskontowania efektów zdrowotnych | 3,5% | 0% / 5% | |
| HR dla OS (LOR vs CP) | [REDACTED] | [REDACTED] | Analiza MAIC |
| HR dla OS (LOR vs ALEK) | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| HR dla OS (LOR vs CRT) | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| HR dla PFS (LOR vs CP) | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| HR dla PFS (LOR vs ALEK) | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| HR dla PFS (LOR vs CRT) | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| RDI lorlatynibu | [REDACTED] | [REDACTED] | Przedział ufności |
| RDI pemetreksedu | 98,10% | 78,87% / 100% | |
| RDI alektynibu | 97,00% | 78,00% / 100% | |

| Testowany parametr | Wartość w analizie podstawowej | Wartości min / max | Źródło zmienności |
|---|--------------------------------|-----------------------------|-------------------|
| Mediana czasu leczenia ALEK | 190,35 mies. | 171,32 mies. / 209,39 mies. | |
| Mediana czasu leczenia CRT | 212,10 mies. | 190,89 mies. / 233,31 mies. | |
| Użyteczność przed progresją | | | |
| Użyteczność po progresji | 0,70 | 0,56 / 0,83 | |
| HR dla chemioterapii skojarzonej vs mono- | 0,80 | 0,60 / 1,00 | NICE 2020 |

Skróty: ALEK – alektynib; CRT – cerytynib; CP – chemioterapia cisplatyna + pemetreksed; LOR – lorlatynib; RDI – względna intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*)

Wśród parametrów testowanych w jednokierunkowej analizie wrażliwości największy wpływ na ICUR miało przyjęcie:

Poniżej wyszczególniono scenariusze uwzględnione w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Tabela 38. Założenia testowane w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości (AE wnioskodawcy)

| Scenariusz | Założenia w wariancie podstawowym | Założenia w analizie wrażliwości | Źródło zmienności |
|--|---|--|---|
| S1. Brak dyskontowania | Koszty: 5,0% Efekty zdrowotne: 3,5% | Koszty: 0,0% Efekty zdrowotne: 0,0% | AOTMIT 2016 |
| S2. Log-normalne krzywe przeżycia | Krzywe OS, PFS: uogólnione gamma | Krzywe OS, PFS: log-normalne | Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia |
| S3. Wykładnicze krzywe przeżycia | Krzywe OS, PFS: uogólnione gamma | Krzywe OS, PFS: wykładnicze | |
| S4. Użyteczności stanów zdrowia z badania <i>Blackhall 2014</i> | Użyteczności: Przed progresją, LOR: Przed progresją, CP: Po progresji: 0,702 | Użyteczności: Przed progresją, LOR: 0,82 Przed progresją, CP: 0,73 Po progresji: 0,66 | <i>Blackhall 2014</i> |
| S5. Ceny jednostkowe komparatorów na podstawie Obwieszczenia MZ | Alektynib: Cerytynib: | Alektynib: 23 967,95 zł Cerytynib: 22 144,04 zł | MZ 18/02/2020 |
| S6. Nieuwzględnienie kosztów cisplatyny w ramieniu chemioterapii | Cisplatyna, cena za miligram: 0,5297 zł | Cisplatyna, cena za miligram: 0,0000 zł | Założenie własne |
| S7. Docetaksel jako reprezentatywny schemat chemioterapii | Naliczono koszty terapii pemetreksedem i cisplatyną | Naliczono koszty terapii docetakselem | |

Skróty: ALEK – alektyn b; CRT – cerytynib; CP – chemioterapia cisplatyna + pemetreksed; LOR – lorlatynib

Największy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej miało przyjęcie:

[Redacted text]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text]

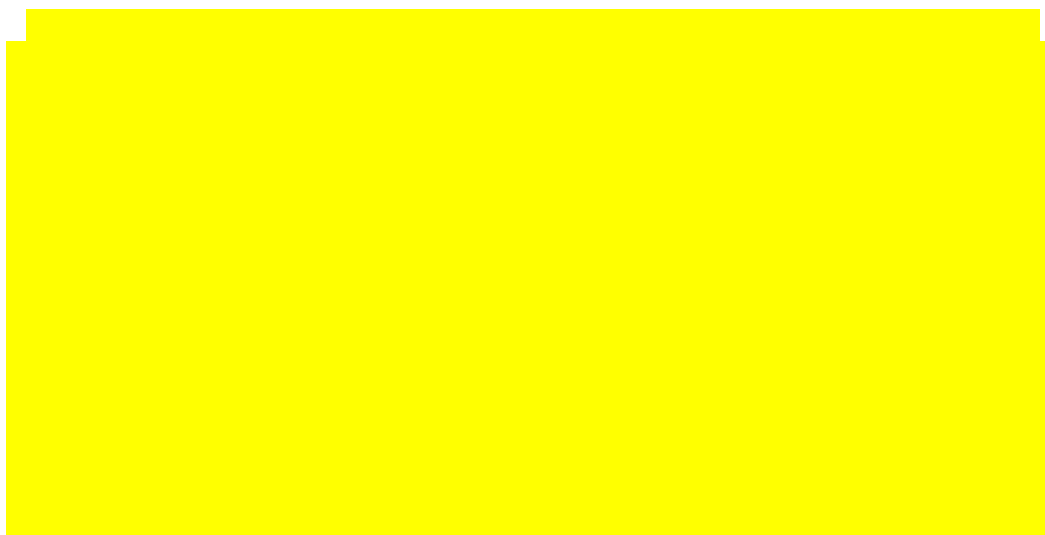
Rysunek 7. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – Loriqua vs cisplatyna + pemetreksed (AE wnioskodawcy)

[Redacted text]

Rysunek 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – Loriqua vs cerytynib (AE wnioskodawcy)

[Redacted text]

Rysunek 9.



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|---|----------------------------|------------------------|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK/? | |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | TAK | Wnioskodawca przeprowadził CUA ze względu na wynikającą z porównania pośredniego przewagę kliniczną lorlatynibu nad technologiami opcjonalnymi. Niemniej warto podkreślić, że dane nt. efektywności klinicznej LOR pochodzą z jednoramiennego badania II fazy, natomiast porównanie pośrednie z komparatorami było możliwe przy zastosowaniu metodyki MAIC. Wytyczne HTA wskazują, że w przypadku braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami bądź niejednoznacznych wyników AKL, właściwą techniką analityczną jest analiza konsekwencji kosztów. Kwestia ta została podniesiona w piśmie AOTMiT ws. niespełnienia wymagań minimalnych. W związku z tym, jako element analizy konsekwencji kosztów w AWA wyróżniono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR). |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | Przyjęto perspektywę NFZ, która jest bliska perspektywie wspólnej z uwagi na wnioskowaną refundację w ramach programu lekowego i niskie koszty po stronie pacjenta. |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK/? | |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK | Przyjęto 20-letni horyzont czasowy, który uznano za dożywotni. |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | - |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | TAK | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych). |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | TAK | - |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | TAK | - |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | Przeprowadzono jednokierunkową i scenariuszową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. |

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Przedłożona analiza została wykonana techniką użyteczności kosztów. Dowody na skuteczność kliniczną lorlatynibu pochodzą z jednoramiennego badania drugiej fazy prowadzonego bez zaślepienia, a porównanie pośrednie z komparatorami odbyło się według metodyki MAIC, co sprawia, że wybrana technika analityczna obarczona jest znaczną niepewnością. W związku z powyższym, jako element analizy ekonomicznej zestawiono wartości CUR dla wszystkich technologii ujętych w AE. Analitycy AOTMiT nie zgłaszają zastrzeżeń do przyjętego w analizie horyzontu czasowego i długości cyklu, a po uwzględnieniu uwag przekazanych w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych, także do przyjętych w AE komparatorów. Dołączony do analizy model ekonomiczny został stworzony na potrzeby analiz dla innych krajów, jednak zdaniem analityków AOTMiT został wystarczająco dostosowany do polskiej rzeczywistości refundacyjnej.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W związku z niekompletnością kluczowych danych nt. efektywności klinicznej lorlatynibu w porównaniu z komparatorami, konieczne było przyjęcie szeregu założeń, które w istocie stanowią ograniczenia niniejszej analizy.

brak danych w omawianym zakresie stanowi co do zasady ograniczenie analizy.

Duże wątpliwości analityków Agencji budzi

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził ocenę spójności wewnętrznej i zewnętrznej modelu, a także ocenę zbieżności z innymi modelami ekonomicznymi w zakresie ocenianego problemu zdrowotnego. Nie stwierdzono nieprawidłowości w funkcjonowaniu modelu. W jednej z trzech analiz na zlecenie zagranicznych agencji HTA uznano lorlatynib za droższy i skuteczniejszy od chemioterapii i leczenia objawowego (CADTH 2020), podczas gdy w dwóch pozostałych wykazano efektywność kosztową względem chemioterapii w warunkach lokalnego systemu ochrony zdrowia (NICE 2020, SMC 2020). Szczegółowy opis oceny spójności wewnętrznej i zewnętrznej znajduje się w rozdz. 5 AE wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej oraz danych wejściowych do modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń lub błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę opłacalności stosowania lorlatynibu (LOR) w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca ze stwierdzoną mutacją w genie ALK. Analizę wykonano techniką użyteczności kosztów (CUA) w porównaniu z technologiami, które miałyby być zastąpione przez LOR w razie objęcia go refundacją w programie lekowym: z chemioterapią cisplatyna + pemetreksed, z alektynibem i cerytynibem.

Stosowanie leku Lorviqua wiąże się z

W toku prac analitycznych stwierdzono wystąpienie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Wartość CZN, przy której koszt stosowania leku Lorviqua nie jest wyższy od kosztu stosowania technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów (CUR), oszacowano względem najtańszej refundowanej terapii

[REDACTED]

Analitycy AOTMiT nie zgłaszają zastrzeżeń do ogólnej struktury modelu i do przyjętych w AE komparatorów. Wątpliwości budzi natomiast przyjęcie CUA jako techniki analitycznej. Wnioskodawca uzasadnia to podejście wynikającą z porównania pośredniego przewagą kliniczną LOR nad komparatorami, niemniej warto podkreślić, że przewaga została wykazana w oparciu o jednoramienne, niezaślepienie badanie II fazy i porównanie pośrednie skorygowane doбором populacji (MAIC). Zgodnie z wytycznymi HTA, w przypadku braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami, właściwą techniką analityczną jest analiza konsekwencji kosztów. W związku z powyższym, jako element analizy konsekwencji kosztów w AWA wyróżniono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR).

Poważnym ograniczeniem analizy jest wykorzystanie w modelu [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie zidentyfikowano szereg dalszych ograniczeń wynikających z braku danych umożliwiających wiarygodne porównanie ocenianych interwencji. Spowodowało to konieczność przyjęcia założeń dotyczących kluczowych danych wejściowych do modelu. Najważniejszym ograniczeniem jest [REDACTED]

[REDACTED] brak danych w omawianym zakresie stanowi co do zasady ograniczenie analizy.

[REDACTED]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem przedłożonej AWB było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib, LOR) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu przynajmniej jednym inhibitorem ALK II generacji. Przeprowadzono porównanie do wydatków ponoszonych na finansowanie obecnej praktyki klinicznej w tej populacji, tj. alektynibu (ALC), cerytynibu (CER), bądź też chemioterapii skojarzonej (CTH) z udziałem pemetreksedu i cisplatyny.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Z uwagi na fakt, że porównywane interwencje są dostępne dla świadczeniobiorcy bezpłatnie pominięto perspektywę wspólną.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący przedział czasowy [redacted]

Kluczowe założenia

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawcy rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący – brak refundacji produktu leczniczego Lorviqua, natomiast w przypadku progresji choroby w ocenianym wskazaniu po zastosowaniu inhibitorów ALK II generacji stosowane są następujące technologie: alektynib, cerytynib, chemioterapia,
- nowy – przy wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Lorviqua we wnioskowanym wskazaniu lek ten będzie stopniowo zastępował alektynib, cerytynib i standardową chemioterapię (cisplatyna + pemetreksed), aż do osiągnięcia zakładanych udziałów docelowych.

Ze względu na niedawne zmiany w zakresie technologii finansowanych w przypadku chorych z ALK dodatnim NDRP w celu przeprowadzenia analizy wpływu na budżet wnioskodawca opracował model przepływu pacjentów pomiędzy liniami leczenia, rozpoczynając proces modelowania przed początkiem rozpatrywanego horyzontu czasowego analizy – [redacted]

[redacted] Model ten naśladuje i przewiduje dalsze zmiany rynku związane ze stopniowym wchodzeniem do refundacji poszczególnych terapii finansowanych w leczeniu NDRP z mutacją ALK na wszystkich etapach leczenia, w tym dynamikę i udziały w rynku alektynibu i cerytynibu, refundowanych w populacji docelowej od stycznia 2020 r. [redacted]

Przeptyw pacjentów w modelu wyznaczają krzywe przeżycia bez progresji choroby pochodzące z badań dla poszczególnych interwencji przeprowadzonych na odpowiednich etapach leczenia (I lub dalsze linie leczenia).

W modelu rozpatrywano następujące ścieżki terapeutyczne:

- ścieżka ALC/CER → LOR (stosowany w drugiej linii leczenia),
- ścieżka CRZ → ALC/CER → LOR (stosowany w trzeciej linii leczenia),
- ścieżka CTH → CRZ → ALC/CER → LOR (stosowany w czwartej linii leczenia).

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty porównywanych interwencji (ALC, CER, CTH, LOR),
- koszty administracji leczenia,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty kolejnej linii leczenia,
- koszty opieki końca życia.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym. Warianty skrajne, tj. wariant minimalny oraz maksymalny oparto o alternatywne założenia dotyczące udziałów rynkowych. Ponadto przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ na wyniki analizy przyjęcia alternatywnych wartości dla ceny leku Lorviqua, udziałów docelowych ocenianej interwencji w liniach, w których komparatorem jest jedynie CTH, rocznego przyrostu populacji docelowej, odsetka chorych kontynuujących terapię po zastosowaniu inhibitora ALK, tempa przejmowania udziałów przez LOR oraz czasu do osiągnięcia docelowych udziałów LOR.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej, tj. chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego NDRP z mutacją ALK leczonych wcześniej inhibitorem ALK II generacji, spełniających pozostałe kryteria zaproponowanego programu lekowego wyznaczono z wykorzystaniem następujących danych:

- danych opartych na oszacowaniach ekspertów pochodzących z analiz weryfikacyjnych dla inhibitorów ALK i zebranych w analizie wpływu na budżet dla brygatynibu (BIA Alunbrig 2019) – liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia kryzotynibem w I lub II linii (po wcześniejszej CTH): [REDACTED];

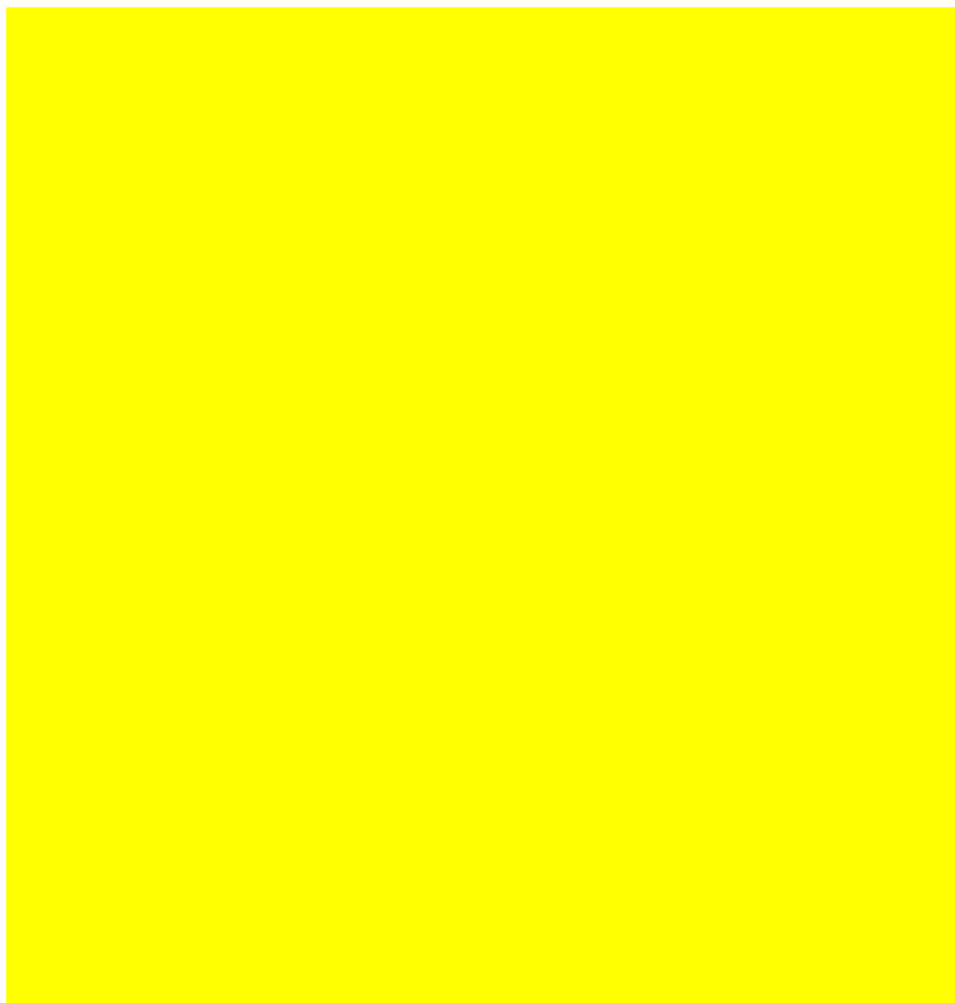
Jak wspomniano w rozdziale 6.1.1 w modelu rozpatrywano następujące ścieżki terapeutyczne:

- ścieżka ALC/CER → LOR (stosowany w drugiej linii leczenia),
- ścieżka CRZ → ALC/CER → LOR (stosowany w trzeciej linii leczenia),
- ścieżka CTH → CRZ → ALC/CER → LOR (stosowany w czwartej linii leczenia).

Oszacowana liczebność populacji docelowej stanowi sumę liczby chorych, u których można zastosować inhibitor ALK, a którzy w poprzedniej linii leczenia stosowali inhibitor ALK II generacji, tj. ALC lub CER.

W ostatnich latach zakres finansowanych technologii medycznych w przypadku chorych na ALK dodatkowego NDRP ulegał dynamicznym zmianom. Z tego względu w analizie konieczne było oszacowanie udziałów rynkowych obecnie refundowanych terapii w okresie po stabilizacji rynku poprzez przyjęcie arbitralnych założeń w tym zakresie. M.in. przyjęto założenie, [REDACTED].

Poniżej przedstawiono schemat sposobu oszacowania liczebności populacji docelowej zaczerpnięty z BIA wnioskodawcy.



Rysunek 10. Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej w podziale na ścieżki terapeutyczne. Źródło: BIA wnioskodawcy

Dane kliniczne

Do wyznaczenia przeływu pacjentów w modelu wykorzystano krzywe przeżycia bez progresji choroby pochodzące z badań dla poszczególnych interwencji przeprowadzonych na odpowiednich etapach leczenia (I lub dalsze linie leczenia). Szczegóły opisano w BIA wnioskodawcy.

Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty porównywanych interwencji (ALC, CER, CTH, LOR),
- koszty administracji leczenia,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty kolejnej linii leczenia,
- koszty opieki końca życia.

Wartości przyjęte w modelu BIA w zakresie powyższych kategorii kosztowych są zgodne z wartościami przyjętymi w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Udziały w rynku

Wnioskodawca opracował model przepływu pacjentów pomiędzy liniami leczenia, uwzględniający podział rynku między poszczególne finansowane w danym momencie interwencje, rozpoczynając proces modelowania przed początkiem rozpatrywanego horyzontu czasowego analizy –

Model ten naśladuje i przewiduje dalsze zmiany rynku związane ze stopniowym wchodzeniem do refundacji poszczególnych terapii finansowanych w leczeniu NDRP z mutacją ALK na wszystkich etapach leczenia, w tym dynamikę i udziały w rynku alektynibu i cerytynibu, refundowanych w populacji docelowej od stycznia 2020 r.

W związku z powyższym w modelu BIA zmiany w udziałach w rynku poszczególnych interwencji związane są nie tylko z objęciem refundacją leku Lorviqua, ale również z trwającą nadal stabilizacją udziałów pozostałych terapii. Szczegółowe założenia modelu opisano w rozdziale 4.1.1. BIA wnioskodawcy.

ALC – alektyn b; CER – cerytynib; CTH – chemioterapia; CRZ – kryzotyn b; LOR – lorlatyn b

W wariantach minimalnym i maksymalnym analizy przeprowadzono oszacowania dla alternatywnych założeń dotyczących prognozowanych w modelu udziałów w rynku poszczególnych technologii.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja | I rok | II rok |
|---|--------|--------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | ■ | ■ |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | ■ | |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (min-max)^ | ■ ■ | ■ ■ |

^liczba pacjentów rozpoczynających leczenie LOR w danym roku

Według modelu wnioskodawcy liczebność populacji docelowej rozpoczynającej leczenie ocenianą interwencją w wariantcie podstawowym analizy wynosi ■ chorych w I roku i ■ chorych w II roku analizy.

Wnioskodawca przeprowadził analizę w trzech wariantach – podstawowym, minimalnym i maksymalnym. Poniżej przedstawiono wyniki wariantu podstawowego wnioskodawcy, wyniki wariantów skrajnych zaprezentowano w rozdziale 6.2.3.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa płatnika publicznego, wariant podstawowy

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ (bez RSS) | | Perspektywa NFZ (z RSS) | |
|---------------------------------|---------------------------|--------|-------------------------|--------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Scenariusz istniejący | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku [PLN] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty pozostałe [PLN] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty sumaryczne [PLN] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Scenariusz nowy | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku [PLN] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty pozostałe [PLN] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty sumaryczne [PLN] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty inkrementalne | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku [PLN] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty pozostałe [PLN] | ■ | ■ | ■ | ■ |

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ (bez RSS) | | Perspektywa NFZ (z RSS) | |
|-------------------------|---------------------------|--------|-------------------------|--------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Koszty sumaryczne [PLN] | | | | |

6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | TAK/? | <p>Wg dra Bala liczba chorych z ALK dodatnim NDRP i progresją po zastosowaniu inh bitorami ALK II generacji, to 200 chorych, prof. Krzakowski zaś szacuje tę wartość na 300 chorych, [redacted]. Natomiast prof. Krawczyk wskazał, że obecna liczba chorych kwalifikujących się do populacji docelowej wynosi 75, przy czym podkreślił krótki okres refundacji alektynibu i certyn bu, co sprawia, że większość chorych z populacji docelowej wciąż jest w trakcie terapii inh bitorami ALK II generacji. W opinii prof. Krawczyka, biorąc pod uwagę oceniane wskazanie, liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynosi 150, [redacted].</p> |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | TAK | Wnioskodawca uzasadnił wybór 2-letniego horyzontu czasowego prawdopodobnymi zmianami w programie lekowym dotyczącym leczenia chorych z NDRP w niedługim czasie i ograniczeniami w zakresie możliwości przewidzenia wpływu tych zmian na kształt rynku. |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK | - |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | NIE | [redacted] |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK | Przedłożone analizy farmakoekonomiczne są zgodne pod względem rozpatrywanych refundowanych komparatorów. |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|---|----------------------------|--|
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | nd | Dostępne najnowsze dane NFZ dotyczą jedynie IV kwartału 2019 r. W związku ze zmianami, które zaszły w programie lekowym B.6 od stycznia 2020 r. (rozszerzenie wskazań refundacyjnych alektynibu i objęcie refundacją cerytynibu), dane te są niewystarczające do wnioskowania o możliwej strukturze rynku w horyzoncie czasowym analizy. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | TAK | Zadeklarowana we wnioskach wielkość dostaw produktów leczniczych Lorviqua 25 mg i Lorviqua 100 mg wystarcza na pokrycie zapotrzebowania wynikającego z BIA wnioskodawcy. |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | Zgodnie z zapisami art. 14 ustawy o refundacji leki finansowane w ramach programów lekowych są dostępne dla świadczeniobiorcy bezpłatnie. |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie propozycji utworzenia odrębnej grupy limitowej dla leku Lorviqua. |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | Wnioskodawca przeprowadził analizę w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym oraz dokonał deterministycznej analizy wrażliwości. |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy



W związku z zaistniałą sytuacją należy spodziewać się niedoszacowania kosztów w scenariuszu nowym, a co za tym idzie – kosztów inkrementalnych.



Wnioskodawca wskazuje na ograniczenia modelu w postaci pominięcia w ramach przeprowadzonego modelowania kwestii wiarygodności przyjętych założeń dotyczących podziału rynku i dopasowania prostych modeli wykładniczych do krzywych PFS. Niepewności dotyczące przyjętych udziałów w rynku i założeń w zakresie dynamiki zmian zaadresowano poprzez rozpatrywanie równoległe wariantu minimalnego i maksymalnego analizy.

Wątpliwości analityków Agencji budzi wykorzystanie do prognozy przepływu pacjentów pomiędzy poszczególnymi liniami leczenia danych o przeżyciu bez progresji choroby pochodzących z badań klinicznych różniących się charakterystyką populacji i metodyką – krzywe PFS modelowano osobno dla każdej interwencji rozpatrywanej w modelu. Analiza wrażliwości nie sprawdza wpływu zmiany założeń w tym zakresie na wyniki analizy.

6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Poza wariantem podstawowym analizy, wnioskodawca przedstawił wyniki BIA w wariantach minimalnym i maksymalnym, które zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet – warianty podstawowy, minimalny i maksymalny

| Wariant | Koszty inkrementalne [PLN] – perspektywa płatnika | | | |
|------------|---|--------|-------|--------|
| | Bez RSS | | Z RSS | |
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Podstawowy | | | | |
| Minimalny | | | | |
| Maksymalny | | | | |

Ponadto przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ na wyniki analizy przyjęcia alternatywnych wartości dla ceny leku Lorviqua, udziałów docelowych ocenianej interwencji w liniach, w których komparatorem jest jedynie CTH, rocznego przyrostu populacji docelowej, odsetka chorych kontynuujących terapię po zastosowaniu inhibitora ALK, tempa przejmowania udziałów przez LOR oraz czasu do osiągnięcia docelowych udziałów LOR. Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w rozdziale 9.3 BIA wnioskodawcy.

Należy zauważyć, że kalkulator wnioskodawcy nie umożliwia w prosty sposób wygenerowania wyników dla poszczególnych wariantów analizy wrażliwości.

6.2.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które w istotny sposób mogłyby wpływać na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.3. Komentarz Agencji

[REDACTED]

Ze względu na niedawne zmiany w zakresie technologii refundowanych w leczeniu chorych z ALK dodatnim NDRP wnioskodawca opracował model, w którym zmiany w udziałach w rynku poszczególnych interwencji związane są nie tylko z objęciem refundacją leku Lorviqua, ale również z trwającą nadal stabilizacją udziałów pozostałych terapii. Powoduje to wzrost skomplikowania modelu i niepewności związanych z uzyskiwanymi wynikami. Przeprowadzenie analizy w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym różniących się założeniami odnośnie docelowych udziałów i dynamiką zmian pozwala zaobserwować wpływ ww. czynników na wyniki.


Model cechuje również brak danych o wysokiej wiarygodności odnośnie liczebności populacji docelowej. Oszacowania wnioskodawcy oparte są na [REDACTED]. Wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości zmianę niektórych parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W obliczu warunkowego dopuszczenia produktów leczniczych Lorviqua do obrotu i oczekiwań EMA w zakresie przeprowadzenia prospektywnego jednoramiennego badania obserwacyjnego w populacji chorych z progresją po alektynibie lub certynibie zastosowanymi w I linii (ze względu na niewielką liczebność chorych o takiej charakterystyce w badaniu Solomon 2018) zwraca uwagę fakt, że zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy [REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie pozwala na wygenerowanie oszczędności pokrywających dodatkowe wydatki płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Lorviqua we wszystkich wariantach rozpatrywanych przez wnioskodawcę i analityków Agencji.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W ramach otrzymanych przez Agencję opinii eksperckich dr Bał wyraził wątpliwości odnośnie kryteriów kwalifikacji do programu:



Pozostali eksperci nie zgłosili zastrzeżeń do zapisów programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Lorviqua (lorlatynib) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu przynajmniej jednym inhibitorem ALK II generacji” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.06.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „lorlatinib” oraz „Lorviqua”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendację pozytywną (HAS Sante 2020, PBAC 2019), 2 rekomendacje pozytywne pod warunkiem przyjęcia umowy cenowej (NICE 2020 i SMC 2020) oraz 2 rekomendacje negatywne (CADTH 2020 i G-Ba/IQWiG 2019). Dodatkowo odnaleziono 1 rekomendację irlandzkiej agencji (NCPE 2020), w której w pierwszej fazie wydano rekomendację negatywną, ale akceptacja refundacji nastąpiła po negocjacjach cenowych.

W rekomendacjach pozytywnych zwracano uwagę głównie na wydłużenie przeżycia pacjentów oraz wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi względem standardowej chemioterapii. Natomiast autorzy rekomendacji negatywnych wskazywali na niepewność korzyści klinicznych lorlatinibu, biorąc pod uwagę dowody z nierandomizowanego badania klinicznego oraz niski stosunek korzyści klinicznej preparatu Lorviqua w stosunku do wywołanych działań niepożądanych. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla lorlatynibu w ocenianym wskazaniu

| Organizacja, rok (kraj/region) | Oceniany lek | Treść i uzasadnienie |
|--------------------------------|--------------|--|
| NICE 2020 (Wielka Brytania) | Lorviqua | Wydano warunkową pozytywną rekomendację refundacyjną (pod warunkiem przyjęcia umowy cenowej) dla lorlatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu przynajmniej jednym inhibitorem ALK II generacji. <u>Uzasadnienie:</u> Lorlatinib, inhibitor kinazy tyrozynowej ALK, nie był porównywany bezpośrednio z innymi lekami. Jednak analizy pośrednio porównujące lorlatinib ze schematem chemioterapii sugerują, że osoby przyjmujące lorlatinib mają dłuższy czas do progresji choroby oraz żyją dłużej niż osoby przyjmujące CHT. |
| SMC 2020 (Szkocja) | | Wydano warunkową pozytywną rekomendację refundacyjną dla lorlatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu przynajmniej jednym inhibitorem ALK II generacji. <u>Uzasadnienie:</u> W porównywanej populacji lorlatynib był związany z obiektywnym odsetkiem odpowiedzi wynoszącym około 40%. Decyzja będzie obowiązywała pod warunkiem przyjęcia odpowiedniej ceny leku zgodnej z porozumieniem NHA Scotland PAS. |
| CADTH 2020 (Kanada) | Lorbrena | Wydano negatywną decyzję refundacyjną dla lorlatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK u których nastąpiła progresja po leczeniu przynajmniej jednym inhibitorem ALK II generacji. <u>Uzasadnienie:</u> Komitet wydał to zalecenie, ponieważ nie był pewien korzyści klinicznych lorlatinibu, biorąc pod uwagę ograniczenia w dostępnych dowodach z nierandomizowanego badania klinicznego. |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Oceniany lek | Treść i uzasadnienie |
|---------------------------------|--------------|--|
| HAS 2020* (Francja) | Lorviqua | Wydano pozytywną decyzję refundacyjną dla lorlatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu przynajmniej jednym inhibitorem ALK II generacji. <u>Uzasadnienie:</u> Zwracano uwagę na korzystniejsze wyniki leku względem standardowej chemioterapii. Pomimo pozytywnej decyzji refundacyjnej komitet oceniający wskazał, że zarówno korzyść kliniczna preparatu Lorviqua jak i jej stosunek do wywołanych działań niepożądanych są niskie. |
| G-BA/IQWiG 2019 (Niemcy) | | Wydano negatywną decyzję refundacyjną dla lorlatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu przynajmniej jednym inhibitorem ALK II generacji. <u>Uzasadnienie:</u> Przedstawione dowody wykazały, że stosowanie produktu Lorviqua nie wnosi dodatkowej korzyści terapeutycznej dla pacjentów w ocenianym wskazaniu. |
| NCPE 2019 (Irlandia) | | <u>Czerwiec 2019</u> - Biorąc pod uwagę przedstawioną przez wnioskodawcę cenę leku NCPE nie zaleca refundacji lorlatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu przynajmniej jednym inhibitorem ALK II generacji. <u>Październik 2019</u> - HSE zatwierdziło refundację leku po poufnych negocjacjach cenowych. |
| PBAC 2019 (Australia) | | Wydano pozytywną rekomendację dla lorlatynibu w leczeniu pacjentów z przerzutowym ALK+ NDRP, u których wystąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem i co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK lub progresja po leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK innym niż kryzotynib w drugiej lub dalszej linii leczenia. <u>Uzasadnienie:</u> Oprócz uznania dowodów wskazujących na efektywność lorlatynibu, stwierdzono istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej w grupie pacjentów z ALK+ NDRP z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. Podkreślono skuteczność lorlatynibu w tej grupie pacjentów. |

Skróty: NDRP – niedrobnokomórkowym rak płuca, CHT - chemioterapia; G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS – la Haute Autorité de Santé; NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics; NICE – The National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicines Consortium; ALK+ NDRP – ALK-dodatni niedrobnokomórkowy rak płuca

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 8 kwietnia 2020 r., znak PLR.4600.1967.2019.15.PB oraz PLR.4600.1968.2019.15.PB, (data wpływu do AOTMiT 8 kwietnia 2020 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Lorviqua (lorlatynib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 05415062343531,
- Lorviqua (lorlatynib), tabletki powlekane, 25 mg, 90 tabl., kod EAN: 05415062348147;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16 czerwca 2020 r., znak OT.4331.18.2020.AKI.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

W dniu 07.07.2020 r. zostały przekazane Agencji uzupełnienia wnioskodawcy.

Problem zdrowotny

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej rozpoznawane są 4 typy histologiczne: rak gruczołowy (45%), rak płaskonabłonkowy (30%), rak drobnokomórkowy (15%), rak wielkokomórkowy (10%). Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od innych typów histologicznych pod względem cech biologicznych oraz klinicznych. Stanowi to uzasadnienie dla stosowanego w praktyce podziału na drobnokomórkowe raki płuca (DRP) i niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP).

Rak płuca stanowi w Polsce około 20% i 10% wszystkich nowotworów odpowiednio u mężczyzn i kobiet (w ostatnich latach — około 15 000 i 7 000 zachorowań rocznie). Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2017 r. odnotowano 13 798 zachorowań na nowotwór płuca u mężczyzn i 7 747 w przypadku kobiet.

Onkogen fuzji jądrowej EML4-anaplastycznej kinazy chłoniaka (ALK) jest jednym z białek aktywujących szlaki sygnalizacji komórkowej w komórkach zmienionych nowotworowo. Rearanżację ALK stwierdza się w 2–5% przypadków NDRP. Pomimo relatywnie niskiej częstotliwości występowania połączenia EML4-ALK wydaje się istotne wykonywanie badań w kierunku wykrycia rearanżacji ALK, ponieważ jej obecność w komórkach raka płuca jest związana z wysoką wrażliwością na specyficzne leczenie — inhibitorami ALK. W Polsce liczba chorych z rearanżacją genu ALK wynosi około 240–360 pacjentów z rakiem płuca w stadium IV, z czego około 60–100 pacjentów kwalifikuje się do leczenia inhibitorami ALK po niepowodzeniu poprzednich linii leczenia.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji miąższu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości

Alternatywne technologie medyczne

Głównymi komparatorami w analizie są technologie medyczne, które z największym prawdopodobieństwem zostaną zastąpione przez produkt Lorviqua w razie objęcia go refundacją: chemioterapia standardowa, w ramach której jako schemat podstawowy wskazano skojarzenie cisplatyna+pemetreksed, alektynib oraz certynib. Dodatkowo, z uwagi na toczący się proces refundacyjny wnioskodawca uwzględnił jako potencjalny komparator uwzględnił brygatynib. Porównanie z brygatynibem przeprowadzono jedynie w ramach analizy klinicznej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Przedstawione w analizie klinicznej dowody dotyczące zastosowania lorlatynibu ograniczają się do badań jednoramiennych, przeprowadzonych w populacji szerszej niż docelowa. W ramach poszczególnych z nich były jednak dostępne wyniki dla subpopulacji o charakterystyce odpowiadającej ocenianemu wskazaniu.

Wyniki dotyczące oceny skuteczności przedstawiono na podstawie danych z badań:

- Solomon 2018 – jednoramiennego badania eksperymentalnego II fazy dotyczącego zastosowania lorlatynibu wśród chorych z przerzutowym NSCLC z obecną mutacją ALK lub ROS1, w ramach którego dostępne były wyniki subpopulacji odpowiadającej populacji docelowej;

- Lee 2019 – retrospektywne badania przeprowadzone w warunkach compassionate use dotyczące chorych z zaawansowanym NSCLC z obecną mutacją ALK lub ROS1, tj. również populacji szerszej niż oceniana – w ramach badania Lee 2019 jednak 83% (10/12) chorych odpowiada populacji docelowej, gdyż stosowało inhibitor ALK II generacji w ramach II linii leczenia;
- Zhu 2020 – retrospektywne badanie obserwacyjne, do którego włączano chorych z NDRP z obecną rearanżacją ALK lub ROS1 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wszystkimi lokalnie zatwierdzonymi inhibitorami ALK – w ramach publikacji Zhu 2020 wyszczególniono wyniki subpopulacji zbliżonych do ocenianej, w tym chorych, u których zastosowano jeden inhibitor ALK II generacji.

Analizy Agencji zakwalifikowali badania Lee 2019 i Zhu 2020 do badań skuteczności praktycznej.

W badaniu Solomon 2018 oceniono jakość życia pacjentów w grupie chorych z rearanżacją genu ALK, którzy stosowali wcześniej ≥ 1 ALK TKI – nie opublikowano wyników dla kohorty odpowiadającej populacji docelowej. Poprawę jakości życia zanotowano u 39% pacjentów w ocenianej subpopulacji, pogorszenie jakości życia stwierdzono u 18,5% pacjentów.

W subpopulacjach o charakterystyce odpowiadającej populacji docelowej oceniono natomiast przeżycie bez progresji (PFS) i odpowiedź na leczenie. Mediana PFS osiągnęła wartość 5,5 mies. wśród chorych otrzymujących wcześniej jedną linię ALK TKI II generacji z lub bez wcześniejszej chemioterapii oraz 6,9 mies. w przypadku pacjentów otrzymujących wcześniej dwie lub trzy linie ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii. W ramach kohorty reprezentatywnej względem populacji docelowej odpowiedź całkowita lub częściowa wystąpiła odpowiednio u 2,2% i 35,3% chorych. Progresję choroby odnotowano natomiast u 19,4%. Obiektywną odpowiedź na leczenie w okresie ok. 17 mies. obserwacji odnotowano u ok. 40% chorych.

W badaniach dotyczących skuteczności praktycznej oceniano m.in. przeżycie całkowite. W żadnym z nich nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Mediana okresu obserwacji w badaniu Zhu 2020 wyniosła 6,8 mies., w badaniu Lee 2019 podano natomiast jedynie medianę długości leczenia – 5,8 mies. Dane te dotyczą jednak całkowitej populacji pacjentów biorących udział w ww. badaniach. W badaniu Zhu 2020 oceniano dodatkowo odsetek 5-letniego przeżycia. Najniższą wartość dla tego punktu końcowego odnotowano wśród grupy chorych po przynajmniej 3 wcześniejszych ALK TKI. Najwyższy odsetek 5-letniego przeżycia zaobserwowano natomiast wśród chorych po 1 ALK TKI II generacji i u chorych po 2 ALK TKI – w obu przypadkach wyniósł on 85,7%.

Ze względu na różnice w charakterystyce subpopulacji wyszczególnionych w badaniach skuteczności praktycznej oraz badaniu Solomon 2018 porównanie wyników w zakresie mediany PFS oraz odsetka chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie jest utrudnione.

Ze względu na powyższe wnioskowanie o względnej skuteczności lorlatynibu i technologii alternatywnych w rozpatrywanym wskazaniu związane jest ze znacznymi ograniczeniami.

Analiza bezpieczeństwa

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem obserwowanych w badaniach dla lorlatynibu należały hipercholesterolemia (nawet 84%) i hipertriglicerydemia (do 67%). Oba rodzaje zdarzeń należały również do najczęściej obserwowanych zdarzeń w 3-4 stopniu nasilenia. W żadnym z badań nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

W ramach analizy klinicznej nie przeprowadzono względnej oceny bezpieczeństwa porównywanych technologii.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w porównaniu z chemioterapią cisplatyna + pemetreksed, z alektynibem i z certynibem. Na podstawie analizy stwierdzono, że stosowanie leku Lorviqua

W związku z zachodzeniem okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, obliczono CZN, przy której koszt stosowania leku Lorviqua nie jest wyższy od kosztu najtańszej refundowanej

Jednym z ograniczeń analizy jest fakt, że dane źródłowe do modelu ekonomicznego w zakresie skuteczności względnej komparatorów pozyskano . Ponadto ograniczeniem są założenia poczynione względem . Założenia te mogą w istotny sposób wpływać na wyniki analizy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na niedawne zmiany w zakresie technologii refundowanych w leczeniu chorych z ALK dodatnim NDRP wnioskodawca opracował model, w którym zmiany w udziałach w rynku poszczególnych interwencji związane są nie tylko z objęciem refundacją leku Lorviqua, ale również z trwającą nadal stabilizacją udziałów pozostałych terapii. Powoduje to wzrost skomplikowania modelu i niepewności związanych z uzyskiwanymi wynikami. Przeprowadzenie analizy w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym różniących

się założeniami odnośnie docelowych udziałów i dynamiką zmian pozwala zaobserwować wpływ ww. czynników na wyniki.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W ramach otrzymanych przez Agencję opinii eksperckich dr Bał wyraził wątpliwości odnośnie kryteriów kwalifikacji do programu:



Pozostali eksperci nie zgłosili zastrzeżeń do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS Sante 2020, PBAC 2019), 2 rekomendacje pozytywne pod warunkiem przyjęcia umowy cenowej (NICE 2020 i SMC 2020) oraz 2 rekomendacje negatywne (CADTH 2020 i G-Ba/IQWiG 2019). Dodatkowo odnaleziono 1 rekomendację irlandzkiej agencji (NCPE 2020), w której w pierwszej fazie wydano rekomendację negatywną, ale akceptacja refundacji nastąpiła po negocjacjach cenowych. W rekomendacjach pozytywnych zwracano uwagę głównie na wydłużenie przeżycia pacjentów oraz wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi względem standardowej chemioterapii. Natomiast autorzy rekomendacji negatywnych wskazywali na niepewność korzyści klinicznych lorlatynibu.

Uwagi dodatkowe

Produkty lecznicze Lorviqua zostały dopuszczone do obrotu warunkowo. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści z ich stosowania.

Zgodnie z dokumentem EPAR 2019 EMA oczekuje następujących dowodów:

- badania klinicznego III fazy przeprowadzonego w porównaniu z kryzotynibem w I linii leczenia chorych z ALK dodatnim NDRP, którego wyniki mają potwierdzić ogólną skuteczność lorlatynibu w leczeniu ALK-dodatniego NDRP – termin przedłożenia wyników tego badania wyznaczono na 31 grudnia 2021 r.;
- prospektywnego jednoramiennego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w populacji chorych z progresją po alektynibie lub cerytynibie zastosowanymi w I linii (ze względu na niewielką liczebność chorych o takiej charakterystyce w badaniu Solomon 2018 – 28) – termin przedłożenia wyników tego badania wyznaczono na 30 czerwca 2024 r.

W związku z powyższym, należy zwrócić uwagę fakt, że zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy populacja chorych z progresją po leczeniu alektynibem lub cerytynibem w I linii stanowi [redacted] populacji docelowej.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|--------------------|-----------------------------|------------------------|
| <p>[Redacted]</p> | TAK | Zaktualizowano |
| <p>[Redacted]</p> | TAK | Uzupełniono |
| <p>[Redacted]</p> | TAK/? | [Redacted] |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|--------------------|-----------------------------|------------------------|
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | TAK | Uzupełniono |
| [Redacted] | TAK | Uzupełniono |

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza kliniczna:

[Redacted clinical analysis content]

Analiza ekonomiczna:

[Redacted economic analysis content]

- Nie przedstawiono oddzielnie i nie oceniono danych o efektywności praktycznej.

14. Źródła

| Badania pierwotne i wtórne | |
|------------------------------------|--|
| Zhu 2020 | Zhu v. W. et. Al. An International Real-World Analysis of the Efficacy and Safety of Lorlatinib Through Early or Expanded Access Programs in Patients With Tyrosine Kinase Inhibitor–Refractory ALK-Positive or ROS1-Positive NSCLC, <i>Journal of Thoracic Oncology</i> Available online 28 April 2020, https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.04.019 |
| Solomon 2018 | Solomon B. J. et. Al.. Lorlatin b in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study, <i>Lancet Oncol.</i> 2018 Dec;19(12):1654-1667. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30649-1. Epub 2018 Nov 6. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30649-1 |
| Lee 2019 | Lee J. et. Al.. Efficacy and Safety of Lorlatinib in Korean Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With ALK or ROS1 Rearrangement Whose Disease Failed to Respond to a Previous Tyrosine Kinase Inhibitor. <i>Clin Lung Cancer</i> . 2019 May;20(3):215-221. doi: 10.1016/j.clc.2018.12.020. Epub 2018 Dec 31. |
| Ou 2016 | Ou S. H. I. et. Al.. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. <i>J Clin Oncol</i> . 2016 Mar 1;34(7):661-8. doi: 10.1200/jco.2015.63.9443. Epub 2015 Nov 23. |
| Novello 2018 | Novello S. et. Al.. Alectinib versus chemotherapy in crizotinibpretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study., <i>Annals of Oncology</i> 29: 1409–1416, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy121 |
| Shaw 2016 | Shaw A. T. et. Al.. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial., <i>Lancet Oncol</i> 2015 Published Online December 18, 2015 http://dx.doi.org/10.1016/ |
| Study 101 | Gettinger SN, et al. Activity and safety of brigatin b in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2016; 17(12):1683-96. |
| Kim 2017 | Kim D-W, Tiseo M, Ahn M-J, et al. Brigatinib in patients with crizotin b-refractory anaplastic lymphoma kinase–positive non–small-cell lung cancer: A randomized, multicenter phase II trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2017;JCO. 2016.71. 5904. |
| Lin 2018 | Lin JJ, Zhu VW, Schoenfeld AJ, et al. Brigatinib in patients with alectin b-refractory ALKpositive NSCLC. <i>J Thorac Oncol.</i> 2018; 13(10):1530-8. |
| ASCEND-2 | Crino L, Ahn MJ, De Marinis F, et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: Results from ASCEND-2. <i>J Clin Oncol.</i> 2016; 34(24):2866-73. |
| ASCEND-1 | Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, et al. Activity and safety of ceritin b in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2016; 17(4):452-63. |
| Bendaly 2017 | Bendaly E, Dalal AA, Culver K, et al. Treatment patterns and early outcomes of ALKpositive non-small cell lung cancer patients receiving ceritin b: a chart review study. <i>Adv Ther.</i> 2017; 34(5):1145-56. |
| Matro 2018 | Metro G, Passaro A, Lo Russo G, et al. Ceritin b compassionate use for patients with crizo-tin b-refractory, anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. <i>Future Oncol.</i> 2018; 14(4):353-61. |
| Ou 2014 | Ou SH, Janne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim DW, Otterson GA, Crino L, Selaru P, Cohen DP, Clark JW, Riely GJ. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. <i>Ann Oncol</i> 2014; 25(2):415-422 |
| ALUR | Novello S, Mazieres J, Oh I, et al. Primary results from the phase III alur study of alectinib versus chemotherapy in previously treated a k+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). Madrid 2017 ESMO congress2017. |
| ASCEND-9 | Horinouchi H, Maemondo M, Hida T, et al. Phase 2 study of ceritinib in patients with ALK+ NSCLC with prior alectin b treatment in Japan: ASCEND-9. International Association for the Study of Lung Cancer's 18th World Conference on Lung Cancer (WCLC), Yokohama, Japan 2017. |
| ASCEND-5 | Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, Gainor JF, Johnson M, Die-trich J, James LP, Clancy JS, Chen J, Martini JF, Abbattista A, Solomon BJ. Lorlatin b in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2017; 18(12):1590-1599 |
| Rekomendacje kliniczne i finansowe | |
| ESMO 2019 | Planchard D. et. Al.. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES, Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Ann Oncol</i> (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237 |
| NCCN 2020 | NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2020 - May 27, 2020 |
| PTOK 2019 | Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. <i>Oncol Clin Pract</i> 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056. |

Pozostałe publikacje

| | |
|-------------------------------|--|
| Dziadziuszko 2015 | Dziadziuszko R, Zyśk R. Lung cancer — the clinical benefits of treatment with ALK inhibitors in light of economic constraints in Poland. <i>Oncology in Clinical Practice</i> . 2015;11(4):191-201 |
| OT.422.41.2020 | Tagrisso - Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. |
| AWA nr OT.4331.29.2018 | Alecensa - AWA w ramach programu lekowego "Leczenie niedrognokomórkowego raka płuca" |
| AOTMiT 2019 | Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod |
| ChPL Lorviqua | Charakterystyka Produktu Leczniczego Lorviqua, data aktualizacji: 29.05.2020 r. |
| EPAR 2019 | Assessment report: Lorviqua, 28 February 2019, EMA/CHMP/182840/2019 |

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego, Lorviqua (lorlatynib), w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji, Wersja 1.1, ██████████, Kraków, 2020;
- Załącznik 2. Analiza kliniczna, Lorviqua (lorlatynib), w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji, Wersja 1.1, ██████████, Kraków, 2020;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna, Lorviqua (lorlatynib), w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji, Wersja 1.1, ██████████, Kraków, 2020;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet płatnika, Lorviqua (lorlatynib), w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji, Wersja 1.1, ██████████, Kraków, 2020;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna, Lorviqua (lorlatynib), w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji, Wersja 1.1, ██████████, Kraków, 2020;
- Załącznik 6. Uzupełnienie analiz względem wymagań minimalnych. Pfizer Polska Sp. z o.o.