



Rekomendacja nr 44/2020

z dnia 24 sierpnia 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lorviqua (lorlatinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lorviqua (lorlatinib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 05415062343531,
 - Lorviqua (lorlatinib), tabletki powlekane, 25 mg, 90 tabl., kod EAN: 05415062348147
- na dotychczas proponowanych warunkach.

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

pod warunkiem włączenia produktu leczniczego Lorviqua do istniejącego programu lekowego dot. leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc inhibitorami ALK oraz obniżenia kosztów stosowania lorlatinibu do poziomu kosztów najtańszego z aktualnie finansowanych inhibitorów ALK. Ponadto, Prezes Agencji, w ślad za sugestią Rady Przejrzystości uznaje za zasadne włączenie wszystkich trzech inhibitorów ALK do jednej grupy limitowej z limitem w grupie ustalonym na poziomie najtańszego inhibitora ALK.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach. Objęcie refundacją produktu leczniczego Lorviqua (lorlatinib) może być w opinii Prezesa Agencji zasadne pod warunkiem włączenia ww. technologii lekowej do istniejącego programu lekowego dot. leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc dotychczas refundowanymi inhibitorami ALK II generacji takimi, jak cerytynib i alektynib; obniżenia kosztów stosowania lorlatinibu do poziomu kosztów najtańszego z inhibitorów ALK oraz pod warunkiem utworzenia jednej grupy limitowej obejmującej wszystkie inhibitory ALK z limitem na poziomie najtańszego inhibitora ALK.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA), na podstawie której stwierdzono, że stosowanie leku Lorviqua [Redacted]

[Redacted text block]

Jednym z ograniczeń analizy jest fakt, że dane źródłowe do modelu ekonomicznego w zakresie skuteczności względnej komparatorów pozyskano [Redacted]. Ponadto ograniczeniem są założenia poczynione względem [Redacted].

_____ Założenia te mogą w istotny sposób wpływać na wyniki analizy.

Wytyczne kliniczne w leczeniu drugiej i kolejnej linii NDRP z rearanżacją genu ALK wskazują, iż u pacjentów, którzy mają progresję po ALK TKI drugiej generacji, inhibitor ALK następnej generacji, taki jak loratynib, jest zalecany, jeśli jest dostępny.

Odnaleziono łącznie 7 rekomendacji refundacyjnych, gdzie 2 były pozytywne, 3 pozytywne pod warunkiem przeprowadzenia dalszych negocjacji cenowych oraz 2 były negatywne. 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, biorąc pod uwagę dowody z nierandomizowanego badania klinicznego oraz niepewny stosunek korzyści klinicznych preparatu Lorviqua względem ryzyka stosowania wynikającego z działań niepożądanych.

Mając na względzie powyższe, gdzie wskazuje się na brak bezpośrednich dowodów wskazujących na wyższość wnioskowanej technologii nad aktualnie finansowanym certynibem oraz alektynibem., za zasadne należy uznać, aby koszt stosowania loratynibu nie różnił się od pozostałych inhibitorów ALK. Dodatkowo, z tego samego względu można rozważyć włączenie wszystkich trzech inhibitorów ALK do jednej grupy limitowej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib), dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi dla poszczególnych prezentacji:

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

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.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej 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.

Alternatywna technologia medyczna

Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz aktualnie finansowane produkty lecznicze za technologie alternatywne należy uznać: chemioterapię standardową (w ramach której jako schemat podstawowy wskazano skojarzenie cisplatyna+pemetreksed), alektynib, cerytynib. Dodatkowo, z uwagi na toczący się proces refundacyjny wnioskodawca uwzględnił jako potencjalny komparator brygatynib. Porównanie z brygatynibem przeprowadzono jedynie w ramach analizy klinicznej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Lorlatynib jest selektywnym, kompetencyjnym względem ATP inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK i inhibitorem kinazy tyrozynowej onkogenu ROS1 (c-ros onkogenu 1).

Zgodnie z ChPL Lorviqua jest wskazany:

- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK), u których doszło do progresji choroby:
 - 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.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono:

- 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. Biorąc pod uwagę fakt dostępności wyników badania II fazy zrezygnowano z przedstawiania wyników badania Shaw 2017 w ramach wyników dotyczących oceny skuteczności. W badaniu dokonano podziału na następujące kohorty:
 - Kohorty z rearanżacją genu ALK:
 - EXP1 – włączono 30 pacjentów nie otrzymujących wcześniejszego leczenia;
 - EXP2 – włączono 27 pacjentów otrzymujących wcześniej wyłącznie kryzotynib;
 - EXP3a – włączono 32 pacjentów otrzymujących wcześniej kryzotynib oraz chemioterapię;
 - EXP3b – włączono 28 pacjentów otrzymujących wcześniej jedną linię ALK TKI II generacji z lub bez wcześniejszej chemioterapii;

- EXP4 – włączono 65 pacjentów otrzymujących wcześniej dwie linie ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii;
- EXP5 – włączono 46 pacjentów otrzymujących wcześniej trzy linie ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii;
- Kohorta z rearanżacją genu ROS1:
 - EXP6 – włączono 47 pacjentów leczonych w którejkolwiek linii leczenia;
- 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. Włączono 95 pacjentów.

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.

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.



Celem przeprowadzenia porównania 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 płuc, 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] 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]

[redacted]

Skuteczność kliniczna

Badanie Solomon 2018

W badaniu Solomon 2018 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. Poprawę jakości życia zanotowano u 39% pacjentów w subpopulacji EXP 2-5, pogorszenie jakości życia stwierdzono u 18,5% pacjentów.

W zakresie pozostałych punktów końcowych uzyskano następujące wyniki:

- w subpopulacjach EXP 3B i EXP4-5, czyli wśród chorych o charakterystyce odpowiadającej populacji docelowej, mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS – ang. *progression free survival*) osiągnęła 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);
- 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%;
- nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi w kohortach EXP2-3A, w kohortach EXP3b-5 mediana ta wyniosła 7,1 miesiąca.

Skuteczność praktyczna

W ramach publikacji Zhu 2020 przedstawiono następujące efekty:

- mediana przeżycia nie została osiągnięta, a 5-letnie przeżycie wynosiło:
 - 79,4% (95% CI: 65,9%; 88,1%) – w populacji ogólnej;
 - 85,7% (95% CI: 33,4%; 97,9%) – u chorych po 1 ALK II generacji;
 - 85,7% (68,8%; 93,9%) – u chorych po 2 ALK TKI;
 - 77,9% (62,7%; 87,5%) – u chorych po ≥ 2 ALK TKI;
 - 72,5% (45,5%; 87,7%) – u chorych po ≥ 3 ALK TKI;
- Przeżycie wolne od progresji wynosiło:
 - 9,3 msc (95% CI: 6,5; nie osiągnięto) – w populacji ogólnej;
 - 9,2 msc (95% CI: 3,3; nie osiągnięto) – u chorych po 1 ALK II generacji;
 - Nie osiągnięto (95% CI: 4,5; nie osiągnięto) – u chorych po 2 ALK TKI;
 - 11,2 msc (95% CI: 4,5; nie osiągnięto) – u chorych po ≥ 2 ALK TKI;
 - 6,5 msc (95% CI: 3,5; 11,6) – u chorych po ≥ 3 ALK TKI;
- Odpowiedź na leczenie
 - w populacji ogólnej – odpowiedź całkowitą (CR – ang. *complete response*) osiągnęło 2 pacjentów (3,1%), odpowiedź częściową (PR – ang. *partial response*) osiągnęło 19 pacjentów (29,7%), a odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR – ang. *objective response ratio*) wynosił 33% (95% CI: 22%; 46%);
 - w populacji po 1 ALK II generacji CR nie wystąpiła u żadnego z pacjentów, PR odnotowano u 1 pacjenta (12,5%), a ORR=13% (95% CI: 0%; 53%);
 - w populacji po 2 ALK TKI CR wystąpiła u 1 pacjenta (2,6%), PR odnotowano u 15 pacjentów (39,5%), a ORR=42% (95% CI: 26%; 49%);
 - w populacji po ≥ 2 ALK TKI CR wystąpiła u 1 pacjenta (1,8%), PR odnotowano u 18 pacjentów (32,7%), a ORR=35% (95% CI: 22%; 49%);
 - w populacji po ≥ 3 ALK TKI CR nie wystąpiła u żadnego z pacjentów, PR odnotowano u 3 pacjentów (17,6%), a ORR=18% (95% CI: 4%; 43%);
 - w zakresie pozaczaszkowej odpowiedzi na leczenie u 2 pacjentów (3,4%) odnotowano CR, u 11 pacjentów PR (18,6%), a ORR=22% (95% CI: 12%; 35%);

- o w zakresie wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie u 6 pacjentów (11,5%) odnotowano CR, u 12 pacjentów PR (23,1%), a ORR=35% (95% CI: 3%; 60%);

W ramach publikacji Lee 2019 przedstawiono następujące efekty:

- odpowiedź na leczenie:
 - o w zakresie wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie u 1 pacjenta (33%) odnotowano CR, u 2 pacjentów PR (67%);
 - o w populacji z mutacją genu ALK CR nie wystąpiła u żadnego z pacjentów, PR odnotowano u 6 pacjentów (67%), a ORR=64%;
- Przeżycie wolne od progresji wynosiło:
 - o 6,5 msc (95% CI: 1; 16,5) – w populacji ogólnej;
 - o 6,5 msc (95% CI: 1; 16,5) – u chorych po 1 ALK II generacji;
 - o Nie osiągnięto (95% CI: 4,5; nie osiągnięto) – u chorych z mutacją genu ALK;

Porównanie z komparatorami – analiza MAIC (przedstawiono wyniki po dopasowaniu HR)



Bezpieczeństwo

Zgodnie z publikacją Solomon 2018 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.

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.

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 hipertriglicydemia. 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 niepożądanym 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.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Lorviqua najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 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%).

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 zaostrzenie 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.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników stanowi fakt iż, 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze stwierdzoną mutacją w genie ALK, wnioskowaną technologię porównano z:

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

Zastosowano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA), a obliczenia przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (wynoszącym 20 lat) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Nie przeprowadzono oszacowań z perspektywy wspólnej, gdyż w ocenianym przypadku uznano je za praktycznie tożsame. 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.

W analizie uwzględniono następujące 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.

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

- [redacted]

- [redacted]

- [redacted]

- [redacted]

- Z uwzględnieniem RSS:

- [redacted]

- [redacted]

- [redacted]

Na podstawie powyższych wartości ICUR ceny progowe wynoszą:

- [redacted]

- [redacted]

- [redacted]

Wnioskodawca przedstawił również oszacowania współczynników uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów (CUR) dla wszystkich technologii. Wynosiły one:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[REDAKTION]

Największy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej miało przyjęcie:

[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

- [REDAKTION]
- [REDAKTION]
- [REDAKTION]

[REDAKTION]

Ograniczenia

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. [REDAKTION]

[REDAKTION]

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

Wątpliwości może budzić [REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem, tym samym w rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu, 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 [REDAKTOWANE]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji 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 z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Pominięto oszacowania z perspektywy wspólnej, z uwagi na fakt, że porównywane interwencje są dostępne dla świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej. [REDAKTOWANE]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące aspekty:

- [Redacted]

- [Redacted]

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

- [Redacted]

- 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.

- [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

W ramach otrzymanych przez Agencję opinii, jeden z ekspertów wskazał, że [redacted]

[redacted]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

[redacted]

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie pozwala na wygenerowanie oszczędności pokrywających dodatkowe wydatki płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Lorviqua.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach wytycznych klinicznych włączano jedynie dokumenty opublikowane w latach 2019-2020 ze względu na zarejestrowanie produktu leczniczego Lorviqua przez EMA w 2019 roku. Zdecydowano o pominięciu wytycznych American Society of Clinical Oncology (ASCO) oraz The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), gdyż zostały opublikowane przed datą rejestracji lorlatynibu, odpowiednio przez FDA i EMA. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (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 National Comprehensive Cancer Network (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 European Society for Medical Oncology (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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych:

- 2 rekomendacje pozytywne:
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2020;
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2019
- 2 rekomendacje pozytywne pod warunkiem przyjęcia umowy cenowej:
 - The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2020;
 - Scottish Medicine Consortium (SMC) 2020
- 2 rekomendacje negatywne:
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2020
 - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen / Gemeinsamer Bundesausschuss (IQWiG 2019 / G-BA) 2019

Dodatkowo odnaleziono 1 rekomendację National Centre for Pharmacoeconomics (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, biorąc pod uwagę dowody z nierandomizowanego badania klinicznego oraz niski stosunek korzyści klinicznej preparatu Lorviqua w stosunku do wywołanych działań niepożądanych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.04.2020 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.1967.2019.15.PB; PLR.4600.1968.2019.15.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Lorviqua (lorlatinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2020 z dnia 27 lipca 2020 roku w sprawie oceny leku Lorviqua (lorlatinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2020 z dnia 27 lipca 2020 roku w sprawie oceny leku Lorviqua (lorlatinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
2. Raport nr OT.4331.18.2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Lorviqua (lorlatynib) we wskazaniu: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 17.07.2020 r.