



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 38/2021 z dnia 23 lutego 2021 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lorviqua (lorlatinib) we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny z obecną mutacją genu ALK (ICD-10: C47.9), grupa bardzo wysokiego ryzyka

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lorviqua (lorlatinib), tabletki powlekane à 25 mg, we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny z obecną mutacją genu ALK (ICD-10: C47.9), grupa bardzo wysokiego ryzyka, druga wznowa choroby.*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Wniosek dotyczy ponad 10-letniego chorego, leczonego od grudnia 2011 r. z powodu zwojaka zarodkowego współczulnego (wstępnie rozpoznany rozległy guz jamy brzusznej wychodzący z prawego nadnercza, penetrujący do tylnego śródpiersia), z mutacją genu ALK i obecną amplifikacją genu N-MYC. Leczenie pierwszego rzutu choroby zakończono w październiku 2013 r. We wrześniu 2015 r. u pacjenta stwierdzono pierwszą wznowę choroby, której leczenie zakończono w maju 2016 r. uzyskując stan remisji choroby. We wrześniu 2020 r. stwierdzono drugą wznowę choroby - guz w klatce piersiowej. W badaniu histopatologicznym wskazano fragmenty płuca z naciekiem słabo zróżnicowanej postaci neuroblastoma. Pacjent jest zaliczany do grupy bardzo wysokiego ryzyka. Amplifikacja onkogenu N-Myc stanowi najsilniejszy marker złej prognozy.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*W ramach wyszukiwania zidentyfikowano abstrakty i prezentację konferencyjną (Goldsmith 2020, Goldsmith 2020a, Goldsmith 2020b) opisujące wyniki badania NANT, próby I-fazy, w której oceniano m.in. bezpieczeństwo, parametry farmakokinetyczne i aktywność przeciwnowotworową lorlatinibu u dzieci, młodzieży i pacjentów dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym z obecną mutacją genu ALK. Odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową, odpowiedź mniejszą, stabilizację choroby obserwowano*



odpowiednio u 1/21 (5%), 1/21 (5%), 3/21 (14%) i 5/21 (22%) pacjentów (CR/PR/MR = 24%). Progresa choroby wystąpiła u 10/21 pacjentów z grupy A1 (52%).

#### Bezpieczeństwo stosowania

Nie obserwowano toksyczności limitującej stosowaną dawkę (DLT) oraz neurotoksyczności w podgrupie 3 pacjentów pediatrycznych leczonych dawką 45-75 mg/m<sup>2</sup>. Brak DLT raportowano u 5 z 10 pacjentów, którzy ukończyli dwa cykle leczenia dawką 95 mg/m<sup>2</sup>.

Lekarz składający wniosek o finansowanie leku Lorviqua dodatkowo wskazał, że lorlatynib w skojarzeniu z chemioterapią według protokołu GPOH jest stosowany u dzieci z neuroblastoma w Klinice Onkologii Dziecięcej w Berlinie. Według informacji uzyskanej od eksperta klinicznego, nie obserwuje się istotnych toksyczności tego sposobu leczenia.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Lorviqua. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

#### Konkurencyjność cenowa

Przeprowadzenie 3-mies. terapii będzie wiązać się z wykorzystaniem 3 opakowań leku po 90 tabletek á 25 mg (270 tabletek), a łączny koszt terapii wyniesie [REDAKTOWANE]. Oszacowany na tej podstawie koszt terapii brutto wynosi [REDAKTOWANE], natomiast cena jednego opakowania leku Lorviqua zawierającego 90 tabletek á 25 mg to [REDAKTOWANE] zł.

#### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak możliwości pozyskania danych NFZ dotyczących pacjentów pediatrycznych z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, z obecną mutacją genu ALK, u których stosowano wiele linii leczenia, nie jest możliwe oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

#### Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Biorąc pod uwagę informacje dotyczące dotychczasowej terapii przebytej przez pacjenta objętego zleceniem MZ oraz odnalezione rekomendacje kliniczne można uznać, iż wyczerpano wszystkie refundowane opcje terapeutyczne oraz zastosowano zdecydowaną większość terapii zalecanych w polskich i międzynarodowych wytycznych, co potwierdzają opinie ekspertów opiniujących wnioski do MZ. Jak wynika z informacji załączonych do zlecenia MZ u wnioskowanego pacjenta nie zastosowano dotychczas leczenia kryzotyningiem

*(inhibitorem ALK I-generacji), który jest wymieniany przez wytyczne NCI 2020 jako technologia możliwa do zastosowania w ocenianej populacji. Należy jednak zauważyć, iż z informacji dołączonych do zlecenia wynika, iż „z powodu braku skuteczności leczenia inhibitorami ALK pierwszej generacji w przypadku stwierdzonej u pacjenta odmiany mutacji ALK (...)”, kryzotynib nie stanowi technologii alternatywnej dla lorlatynibu w ocenianej sytuacji klinicznej. W zakresie zastosowania inhibitorów ALK II generacji, w rozmowie telefonicznej z lekarzem wnioskującym, uzyskano informację, iż nie posiadają one obecnie ugruntowanej pozycji w analizowanym wskazaniu.*

*Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu MZ pacjenta był leczony różnymi schematami chemioterapii, radioterapią, immunoterapią z zastosowaniem przeciwciał anti-GD2 czy kwasem 13-cis retinowym. Pacjent przeszedł również zabieg auto-HSCT, leczenie minimalnej choroby resztkowej oraz terapię wysokimi dawkami radioaktywnego jodu 131I-MIBG.*

*Pacjent jest zaliczany do grupy wysokiego ryzyka ze względu na współwystępujące niekorzystne zmiany genetyczne, m. in. mutacje genu ALK i N-MYC. We wniosku podano również informację, że w listopadzie 2020 r. chłopiec rozpoczął leczenie inhibitorem 3 generacji – lorlatynibem. Lek został zakupiony ze środków charytatywnych na okres 1 miesiąca.*

*Biorąc pod uwagę powyższe oraz opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. Walentyny Balwierz, która wskazała, iż: „ze względu na drugą wznowę choroby oraz obecność wielu szczególnie niekorzystnych zmian genetycznych guza, w tym patogenicznej mutacji ALK, uzyskanie trwałej remisji u chłopca przy zastosowaniu standardowego leczenia jest mało prawdopodobne.”, za technologię alternatywną dla wnioskowanej terapii przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.412.7.2021 „Lorviqua (lorlatinib) we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny z obecną mutacją genu ALK (ICD-10: C47.9), grupa bardzo wysokiego ryzyka”, data ukończenia: 17.02.2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Pfizer Europe MA EEIG).*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Pfizer Europe MA EEIG) 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Pfizer Europe MA EEIG).