



Rekomendacja nr 13/2023

z dnia 3 lutego 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Lorviqua (lorlatynib) w ramach programu lekowego

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib) w [REDACTED] programie lekowym [REDACTED], w istniejącej lub wspólnej dla wszystkich inhibitorów ALK grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem obniżenia kosztów terapii poprzez pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego koszt terapii lorlatynibem na poziomie kosztu najtańszego z aktualnie finansowanych inhibitorów ALK.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy refundacji lorlatynibu w leczeniu [REDACTED]

[REDACTED] Aktualnie pacjenci otrzymują leczenie kryzotynibem, alektynibem, brygatynibem i cerytynibem w programie lekowym B.6. Ze względu na zbliżone wskazanie oraz mechanizm działania zasadnym jest włączenie lorlatynibu do [REDACTED] programu lekowego. Przedstawione dowody naukowe nie stanowią podstawy do [REDACTED] programu lekowego.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim z kryzotynibem (KRY) oraz porównaniu pośrednim z alektynibem (ALE), brygatynibem (BRY) i cerytynibem (CER).

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej, stosowanie lorlatynibu u pacjentów z NDRP i reanżacją ALK może być bardziej skuteczne w porównaniu do KRY, ALE, BRY czy CER, w zakresie m.in. przeżycia wolnego od progresji (vs KRY, ALE, BRY, CER), [REDACTED] czy obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) (vs KRY). Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie przeżycia całkowitego (OS) czy obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) (vs ALE, BRY, CER).

Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów umożliwiających bezpośrednie porównanie ocenianej technologii z większością komparatorów, tj. z alektynibem (ALE), brygatynibem (BRY) i cerytynibem (CER) stanowiącymi aktualnie refundowane opcje terapeutyczne

w omawianym wskazaniu. Dlatego też wnioskowanie o efekcie jest ograniczone przyjętą metodyką, krótkim czasem obserwacji (zakres median od ok. 14,8 mies. do ok. 40,4 mies.), a także faktem, iż wyniki dla lorlatynibu pochodzą z niezakończonego badania (CROWN) (brak dostępności finalnych danych).

Według oszacowań analizy ekonomicznej inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ [redacted] wyniósł [redacted]. Oszacowany ICUR [redacted] dla porównania [redacted] znajduje się [redacted] progu opłacalności. Względem [redacted] wnioskowany lek jest [redacted].

Uwzględniono również, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja leku Lorviqua, spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego, w wariantcie [redacted] o ok. [redacted] w I roku oraz o ok. [redacted] w II roku refundacji. Niepewność powyższych wyników jest związana z przyjętymi założeniami dotyczącymi liczebności populacji pacjentów oraz przyszłych udziałów LOR w rozpatrywanym rynku leków. Należy zauważyć, iż liczebność pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca zwiększa się w kolejnych latach, a więc można spodziewać się wzrostu wydatków.

Lorlatynib jest wymieniany przez międzynarodowe wytyczne NCCN 2022 jako opcja terapeutyczna u pacjentów z NDRP z rearanżacją genu ALK, obok innych inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK (alektynib, brygatynib i cerytynib).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, jak również ograniczenia przeprowadzonych analiz, objęcie refundacją ocenianej technologii uznaje się za zasadne pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Ponadto, Prezes Agencji, w ślad za sugestią Rady Przejrzystości proponuje rozważenie włączenia wszystkich czterech inhibitorów ALK do jednej grupy limitowej, z limitem w grupie ustalonym na poziomie najtańszego inhibitora ALK.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Lorviqua, Lorlatinibum, Tabletki powlekane, 25 mg, 90 tabl., kod GTIN: 05415062348147, cena zbytu netto: [redacted];
- Lorviqua, Lorlatinibum, Tabletki powlekane, 100 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05415062343531, cena zbytu netto: [redacted].

w programie lekowym [redacted]. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej 1225,0, Lorlatynib.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się grupę nowotworów o lokalizacji w oskrzelach (dróg oddechowych) i miąższu płucnym. Do typowych objawów należą ograniczenie wydolności oddechowej lub duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie lub częste zapalenia płuc.

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej rozpoznawane są 4 typy histologiczne:

- rak gruczolowy (45% - wzrost częstości w ostatnim okresie);

- 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 (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wyjątkowa skłonność do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwość i względna promieniowrażliwość). Stanowi to uzasadnienie dla stosowanego w praktyce podziału na DRP i niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP).

NDRP różni się od innych typów histologicznych tym, że rozwija się wolniej i charakteryzuje się ograniczoną chemiowrażliwością. Mutacje w genie EGFR, rearanżacje genu ALK oraz mutacje w genie ROS1 uznaje się za zmiany molekularne o znaczeniu klinicznym.

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Stanowi - odpowiednio u mężczyzn i kobiet - około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach - około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną ok. 30% i 17%, odpowiednio u mężczyzn i kobiet, wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w 2018 roku - odpowiednio ok. 16 000 i 8 000 zgonów). W 2020 roku z 74,5 tys. pacjentów z rakiem płuc odnotowano 26 tys. zgonów.

Ogółem 5-letnie przeżycie osiąga ~10% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej resekcji raka niedrobnokomórkowego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60–80%, 40–50% i 15–25%, a u chorych w stopniu III otrzymujących radio(chemio)terapię ~20%.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano alektynib, brygatynib, cerytynib i kryzotynib.

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

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 Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Lorviqua w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, ang. anaplastic lymphoma kinase), wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK;
- zaawansowanym NDRP z obecnością rearanżacji genu 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.

Wnioskowane wskazania zawierają się we wskazaniach rejestracyjnych.

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.

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo lorlatynibu (LOR) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanzacją genu ALK¹.

Do analizy klinicznej włączono randomizowane otwarte badanie:

- CROWN – ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lorlatynibu (LOR) w porównaniu z kryzotynibem (KRY). Liczba pacjentów: LOR 149, KRY 147; Mediana okresu obserwacji: LOR 18,3 mies.; KRY 14,8 mies.

Celem porównania wnioskowanej technologii z komparatorami (alektynibem, brygatynibem, cerytynibem i kryzotynibem) do analizy klinicznej włączono badania:

- ALEX – ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania alektynibu (ALE) w porównaniu z kryzotynibem (KRY). Liczba pacjentów: ALE 152, KRY 151; Mediana okresu obserwacji: ALE 37,8 mies.; KRY 23,0 mies.
- ALESIA – ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania alektynibu (ALE) w porównaniu z kryzotynibem (KRY). Liczba pacjentów: ALE 125, KRY 62; Mediana okresu obserwacji: ALE 16,2 mies.; KRY 15,0 mies.
- ALTA-1L – ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania brygatynibu (BRY) w porównaniu z kryzotynibem (KRY). Liczba pacjentów: BRY 137, KRY 138; Mediana okresu obserwacji: BRY 15,2 mies.; KRY 40,4 mies.
- ASCEND-4 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cerytynibu (CER) w dawce 750 mg w porównaniu z chemioterapią (CHT) (cisplatyna, karboplatyna, pemetreksed). Liczba pacjentów: CER 189, CHT 187; Mediana okresu obserwacji: 19,7 mies.
- ASCEND-8 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cerytynibu (CER) w dawce 750 mg w porównaniu z cerytynibem (CER) w dawce 450 mg. Liczba pacjentów: CER 750 111, CER 450 108; Mediana okresu obserwacji: 14,3 mies.
- PROFILE 1014 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kryzotynibu (KRY) w porównaniu z chemioterapią (CHT) (cisplatyna, karboplatyna, pemetreksed). Liczba pacjentów: KRY 172, CHT 171; Mediana okresu obserwacji: KRY 17,4 mies., CHT 16,7 mies.
- PROFILE 1029 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kryzotynibu (KRY) w porównaniu z chemioterapią (CHT) (cisplatyna, karboplatyna, pemetreksed). Liczba pacjentów: KRY 104, CHT 103; Mediana okresu obserwacji: KRY 22,5 mies., CHT 21,6 mies.

¹ kinaza chłoniaka anaplastycznego (ALK, ang. *anaplastic lymphoma kinase*)

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (RoB2). Ogólne ryzyko błędu systematycznego określono jako średnie w większości domen. W badaniu CROWN niskie ryzyko błędu systematycznego przypisano ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego (OS) i odpowiedzi na leczenie (ORR), a średnie ryzyko błędu wystąpiło w ocenie jakości życia (PROs²) i ocenie bezpieczeństwa. Wysokie ryzyko błędu systematycznego wystąpiło w ocenie jakości życia (PROs) (badania ALEX, ALTA-1L) i w ocenie przeżycia całkowitego (OS) (badania ALTA-1L, ASCEND-4, PROFILE 1014, PROFILE 1029).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi (PK) w badaniach są:

- przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniach: ALEX, ALESIA, ALTA-1L, ASCEND-4, ASCEND-8, CROWN, PROFILE 1014, PROFILE 1029;
- odsetek pacjentów ze zdarzeniem PFS – badanie ALEX;
- parametry farmakokinetyczne, np. AUClast, AUC0-24h, Cmax, Tmax, Tlast, Racc, CLss/F – badanie ASCEND-8.

Skuteczność

Przeprowadzono metaanalizę sieciową - porównanie bezpośrednie dla LOR vs KRY (badanie CROWN) oraz porównania pośrednie dla LOR vs ALE, LOR vs BRY oraz LOR vs CER 450.

Różnice istotne statystycznie (IS) na korzyść pacjentów stosujących lorlatynib w porównaniu do grup otrzymujących komparatory zaobserwowano w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji:
 - LOR vs KRY HR (95% CI)= 0,28 (0,19; 0,41)
 - LOR vs ALE HR (95% CI)= 0,61 (0,38; 0,99)
 - LOR vs BRY HR (95% CI)= 0,54 (0,31; 0,93)
 - LOR vs CER 450 HR (95% CI)= 0,31 (0,15; 0,66)

- czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia progresji wewnątrzczaszkowej (IC TTP CR):
 - LOR vs KRY HR (95% CI)= 0,06 (0,02; 0,18)
 - LOR vs BRY HR (95% CI)= 0,20 (0,05; 0,73)
- obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR):
 - LOR vs KRY OR (95% CrI)= 2,42 (1,46; 4,03)
- obiektywnej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (IC ORR):
 - LOR vs KRY OR (95% CrI)= 9,11 (3,20; 28,19)

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami dla m. in.:

- przeżycia całkowitego,
- czasu do pogorszenia ogólnego wskaźnika jakości życia (TTD QoL),
- czasu do pogorszenia złożonego wskaźnika objawów oddechowych (TTD CS),

² wyniki oceniane z perspektywy pacjenta (ang. *Patient-Reported Outcomes*)

- obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) dla porównań LOR vs ALE, LOR vs BRY oraz LOR vs CER 450.

Opracowano ranking dla danego leku względem pozostałych leków uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Dla każdego leku oszacowano prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem spośród ocenianych na podstawie wyznaczonego parametru SUCRA³.

W rankingu wg. SUCRA lorlatynib osiągnął:

- najwyższe miejsce – PFS, IC TTP CR,
- drugie miejsce – OS, IC ORR,
- trzecie miejsce - TTD CS, TTD QoL,
- czwarte miejsce – ORR,

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia (AEs 3-4) wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej lorlatynib w porównaniu z kryzotynibem OR (95% CrI)= 2,38 (1,44; 3,95) oraz alektynibem OR (95% CrI)= 3,40 (1,83; 6,37).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia.

W rankingu wg. SUCRA lorlatynib osiągnął:

- najwyższe miejsce – zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia, zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia,
- trzecie miejsce - ciężkie zdarzenia niepożądane.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Lorviqua

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należą: niedokrwistość, hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, zaburzenia nastroju, zaburzenia funkcji poznawczych, neuropatia obwodowa, ból głowy, zaburzenia widzenia, nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, zaparcia, wysypka, ból stawów, ból mięśni, obrzęki, zmęczenie, zwiększenie masy ciała, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy.

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były zaburzenia funkcji poznawczych i nieinfekcyjne zapalenie płuc.

Komunikat EMA

Odnaleziono komunikat EMA informujący, że najczęstszymi (występującymi u $> 1/5$ pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Lorviqua jest hipercholesterolemia, hipertrójglicydemia, obrzęki, neuropatia obwodowa, zwiększenie masy ciała, problemy z myśleniem, uczeniem się i pamięcią, zmęczenie, artralgia (ból stawów), biegunka i wpływ na nastrój. Najczęstsze ciężkie (*serious*) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Lorviqua (które mogą dotyczyć więcej niż 1 na 100 osób) to problemy z myśleniem, uczeniem się i pamięcią oraz zapalenie płuc (*pneumonitis*).

³ pole powierzchni pod krzywą skumulowanego rankingu (ang. *surface under the cumulative ranking*)

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań umożliwiających bezpośrednie porównanie technologii wnioskowanej z komparatorami (alektynib, brygatynib, cerytynib). Przeprowadzono porównanie pośrednie lorlatynibu z alektynibem i brygatynibem poprzez kryzotynib oraz poprzez szereg komparatorów pośrednich (KRY, CHT, CER 750) dla porównania lorlatynibu z cerytynibem.

Dostępne dane pochodzą z badań otwartych, a badanie główne CROWN (LOR vs KRY) jest aktualnie prowadzone (planowana data zakończenia w 2028 roku), więc ostateczne wyniki nie są dostępne.

Ponadto badania charakteryzują się innymi ograniczeniami, np. badanie ALTA-1L dopuszczało cross-over z kryzotynibu na brygatynib. Dla części punktów końcowych przeprowadzenie porównania nie było możliwe ze względu na brak oceny danych punktów końcowych w analizowanych badaniach, np. przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej.

Powyższe znacząco przekłada się na wiarygodność wnioskowania.

Nie zidentyfikowano również badań obserwacyjnych dotyczących efektywności praktycznej (ang. *real-world data*, RWD) dla ocenianej interwencji (LOR) stosowanej we wnioskowanej populacji.

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 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (30 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Lorlatynib (LOR) porównano z kryzotynibem (KRY), alektynibem (ALE), brygatynibem (BRY) i cerytynibem (CER).

Uwzględniono koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania po zakończeniu leczenia 1. linii, koszty kolejnej linii leczenia oraz koszty opieki końca życia.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł:

- względem kryzotynibu:



- względem alektynibu:



- względem brygatynibu:



- względem cerytynibu:



Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie LOR w miejsce KRY, ALE, BRY i CER jest [redacted]. Oszacowany ICUR [redacted] znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Oszacowany ICUR [redacted] znajduje się [redacted] progu opłacalności.

[redacted]

- względem kryzotynibu:



- względem alektynibu:



- względem brygatynibu:



- względem cerytynibu:



Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że

W wariantach

Lorlarynib znajduje się wtedy

W scenariuszowej analizie wrażliwości

Prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej lorlarynibu względem komparatorów wynosi w wariantcie z RSS i w wariantcie bez RSS.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest konieczność modelowania efektów zdrowotnych, gdyż horyzont czasowy analizy był znacznie dłuższy niż objęty w badaniach.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia analizy klinicznej, które to również przekładają się na oszacowania analizy ekonomicznej (brak finalnych wyników dotyczących OS i PFS z badania CROWN oraz określenie skuteczności i bezpieczeństwa lorlarynibu względem alektynibu, cerytynibu i brygatynibu na podstawie porównania pośredniego poprzez metaanalizę sieciową).

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 2022 r. poz. 2555 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.

W opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] pacjentów w I roku,
- [redacted] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Lorviqua wiązać się będzie ze [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] w I roku,
- [redacted] w II roku refundacji.

W wariantcie [redacted] objęcie refundacją leku Lorviqua to [redacted]

Koszty lorlatynibu w wariantcie [redacted] wyniosą ok. [redacted] w I roku refundacji i ok. [redacted] w II roku refundacji, a w wariantcie [redacted]

W wariantcie maksymalnym analizy [redacted] wydatki z perspektywy płatnika wyniosą [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że [redacted]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności dotyczących liczebności populacji, która stosowałaby wnioskowany lek, oraz prognozowanych udziałów LOR. Wielkość populacji oszacowana przez ekspertów klinicznych [redacted]

Horyzont czasowy nie prezentuje wpływu na budżet do momentu ustalenia równowagi rynkowej i populacji, która ostatecznie byłaby włączona do programu lekowego.

Należy mieć też na uwadze niepewności związane z analizą kliniczną i ekonomiczną, tak jak wskazano powyżej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowane rozwiązanie należy uznać za niewystarczające dla zniwelowania ryzyka [redacted] [redacted] związanego z potencjalnym finansowaniem ocenianej technologii lekowej. Wymagane jest więc [redacted]

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

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.

W przedłożonej analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na

Oszacowane oszczędności w wysokości mogłyby umożliwić pokrycie kosztów związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2022);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2022);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2020/2021);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2020);
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO 2021);
- Italian Association of Medical Oncology (AIOM 2019);
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM 2018).

Wytyczne wskazują że właściwe postępowanie w leczeniu I linii pacjentów z rearanżacją genu ALK stanowi zastosowanie jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK.

Lorlatynib jest wymieniony wyłącznie w wytycznych NCCN 2022 jako lek preferowany:

- obok alektynibu oraz brygatynibu - jeśli mutacja została wykryta przez I linią leczenia systemowego)
- obok alektynibu, brygatynibu i cerytynibu - jeśli mutacja została wykryta w trakcie I linii leczenia systemowego.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne (PBAC 2021, CADTH 2022, SMC 2022), dwie z nich to rekomendacje pozytywne warunkowe (CADTH 2022, SMC 2022), oraz 2 rekomendacje negatywne (IQWiG 2022, NCPE 2022).

Rekomendację pozytywną (PBAC 2021) wydano dla całego wskazania (leczenie miejscowo zaawansowanego (stopień IIIB) lub przerzutowego (stopień IV) NDRP ALK+ u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK), bez określania linii leczenia w oparciu o wyniki analizy minimalizacji kosztów.

Rekomendacje pozytywne warunkowo uzależniają pozytywną opinię od obniżenia ceny lorlatynibu lub spełnienia dodatkowych warunków refundacyjnych.

W decyzjach negatywnych zwracano uwagę na brak dodatkowych korzyści z terapii lorlatynibem wobec komparatorów lub zbyt wysoką cenę leku.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Lorviqua (lorlatynib) jest finansowany [REDAKTOWANE] UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.10.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1823.2022.21.MKO; PLR.4500.1824.2022.20.MKO), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leków:

- Lorviqua, Lorlatinibum, Tabletki powlekane, 25 mg, 90 tabl., kod GTIN: 05415062348147,
- Lorviqua, Lorlatinibum, Tabletki powlekane, 100 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05415062343531,

w ramach programu lekowego [REDAKTOWANE]; 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 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 12/2023 z dnia 23 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Lorviqua (lorlatinibum) w ramach programu lekowego [REDAKTOWANE]

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2023 z dnia 23 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Lorviqua (lorlatinibum) w ramach programu lekowego [REDAKTOWANE]
2. Raport nr OT.4230.8.2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Lorviqua (lorlatynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego [REDAKTOWANE]. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 12 stycznia 2023 r.