



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Lorviqua

100 mg film-coated tablet x 30

INN Lorlatinib

Терапевтично показание	За лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен карцином на белия дроб (NSCLC), положителен за киназа на анапластичен лимфом (ALK), чието заболяване е прогресирало след Alectinib или Ceritinib като първа линия на лечение с ALK тирозинкиназен инхибитор (TKI), или Crizotinib и поне още един ALK TKI
Начало – край на процедурата	20.05.2020 – 20.05.2021
Окончателно решение	Включване в Приложение 2 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл. 5 от Закона за лечебните заведения и заплащане от НЗОК извън стойността на оказваните медицински услуги.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



**Резюме на доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт**

Здравен проблем

Ракът на белия дроб се отнася към туморите, образуващи се от тъканите на белия дроб, обикновено в клетките, покриващи дихателните пътища, и е най-честият вид рак в света от няколко десетилетия насам. Ракът на белия дроб бива два основни вида: недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC) и дребноклетъчен рак на белия дроб (SCLC). Предварителната диагноза на белодробния рак се поставя чрез образни изследвания, като рентгенография на гръдния кош, компютърна томография, ядрено магнитен резонанс или позитронно емисионна томография. При положителни резултати от тестовете за образна диагностика се препоръчва патологично потвърждение за доказване или отхвърляне на диагнозата.

Заболяването често е асимптоматично и се открива по време на преглед по повод на несвързано заболяване. Повечето случаи на рак на белия дроб не причиняват симптоми, докато не достигнат напреднал стадий. Тютюнопушенето е основният рисков фактор за рак на белия дроб.

Crisotinib, ceritinib, alectinib и brigatinib са наличните в момента перорални ALK-инхибитори, одобрени за лечение от първа линия на ALK-положителен NSCLC).

Lorlatinib е ALK тирозинкиназен инхибитор от трето поколение, показан за лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен карцином на белия дроб (NSCLC), положителен за киназа на анапластичен лимфом (ALK), чието заболяване е прогресирало след лечение с един или повече ALK инхибитори (алектиниб или церитиниб като първа линия на лечение с ALK тирозинкиназен инхибитор, или кризотиниб и поне още един ALK-TKI).

Епидемиологични данни

Ракът на белия дроб е най-честият вид рак (с изключение на немеланомния рак на кожата) в света от няколко десетилетия насам. През 2018 г. са съобщени 2,1 милиона нови случаи на белодробен рак в световен мащаб, което представлява 11,6% от всички нови случаи на рак. Ракът на белия дроб е най-честият вид рак (с изключение на немеланомния рак на кожата) при мъже в световен мащаб.

Данни за ефикасност

Ефикасността и безопасността на LORVIQUA при пациенти с ALK-положителен NSCLC след лечение с ALK-инхибитор, включително поне ALK-инхибитор от второ



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



поколение е доказана в клиничното проучване B7461001, което е основното регистрационно проучване. Проучването е открито, многоцентрово проучване фаза 1/2 с многократни дози, с повишаване на дозата, за оценка на безопасност, РК, фармакодинамика и изследване на ефикасността на лорлатиниб като монотерапия при пациенти с авансирал ALK-положителен или авансирал ROS1-положителен NSCLC.

Проучване 1001 се състои от две части - фаза 1 и фаза 2. Фаза 1 частта на проучването изчислява максималната поносима доза (MTD) на LORVIQUA като единичен агент (монотерапия) в кохорта с увеличаване на дозата при пациенти с авансирал ALK-положителен или авансирал ROS1-положителен NSCLC, със или без асимптоматични метастази в ЦНС. Във фаза 2 частта на проучването LORVIQUA се прилага като монотерапия в препоръчителната доза, установена във фаза 1, с цел оценка на противораковата активност на лорлатиниб при множество субпопулации пациенти с авансирал ALK-положителен NSCLC и при пациенти с авансирал ROS1-положителен NSCLC на базата на предходния вид и линия на получаваната терапия.

CROWN е продължаващо, многоцентрово, многонационално, открито, рандомизирано проучване фаза 3 на LORVIQUA като монотерапия спрямо кризотиниб като монотерапия при лечение от първа линия на пациенти с авансирал ALK-положителен NSCLC (NCT03052608). Пациентите в проучването получават непрекъснато LORVIQUA 100 mg (4×25 mg) перорално, веднъж дневно, или кризотиниб 250 mg (1×250 mg) перорално два пъти дневно. Целите на проучването включват оценка на антитуморната активност, безопасност и влияние върху съобщените от пациента симптоми на заболяването и общо QOL.

Ефикасността във фаза 2 е изследвана в кохорти (EXP) от пациенти, определени по предходно лечение и линия на лечение: EXP-1 до EXP-6. EXP-1 включва пациенти с ALK + NSCLC, които не са били лекувани, а EXP-6 включва пациенти с ROS1-положителен NSCLC. Пациенти от тези две кохорти не са включени в одобрените показания за употреба на LORVIQUA. Пациентите с ALK-положителен NSCLC от кохорти EXP-2:EXP-5, включени в анализа за ефикасност. Лечението с LORVIQUA води до клинично значима честота на обективен отговор при пациенти, лекувани предварително с един или повече ALK-инхибитори, включително ALK-инхибитори от второ поколение. Лечението с LORVIQUA води до клинично значима честота на интракраниален обективен отговор при пациенти, лекувани предварително с един или повече ALK-инхибитори, включително ALK-инхибитори от второ поколение. Лечението с LORVIQUA демонстрира клинично значим траен отговор при пациенти, лекувани предварително с един или повече ALK-инхибитори, включително ALK-инхибитори от второ поколение, както и при пациенти с мозъчни метастази на изходно ниво. Времето до туморен отговор при лечение с LORVIQUA е бързо при пациенти, лекувани предварително с един или повече ALK-



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



инхибитори, включително ALK-инхибитори от второ поколение, както и при пациенти с мозъчни метастази на изходно ниво. Лечението с LORVIQUA показва клинично значима преживяемост без прогресия при пациенти, лекувани предварително с един или повече ALK-инхибитори, включително ALK-инхибитори от второ поколение. LORVIQUA показва активност при пациенти, лекувани преди това с един или повече ALK-инхибитори със или без резистентни мутации в ALK киназния домейн. LORVIQUA е мощен ALK-инхибитор с активност спрямо широк кръг придобити резистентни мутации. LORVIQUA показва клинична противотуморна активност спрямо различни резистентни мутации в ALK-киназния домейн, включително трудните за лечение G1202R мутации. В клетъчно-базирани тестове, LORVIQUA проявява най-широк спектър активност спрямо резистентни мутации, включително G1202R.

Данни за безопасност

Най-често съобщаваните (> 20% от пациентите) НЛР с всякаква причинно-следствена връзка са хиперхолестеролемия (84,4%), хипертриглицеридемия (67,1%), оток (54,6%), периферна невропатия (47,8%), когнитивни ефекти (28,8%), диспнея (27,8%), умора (28,1), повишаване на телното (26,4%), артралгия (24,7%), ефекти върху настроението (22,7%) и диария (22,7%). Най-често съобщаваните (> 10%) НЛР от степен 3 с причинно-следствена връзка са хиперхолестеролемия (14,6%) и хипертриглицеридемия (13,9%). Най-често съобщаваната (> 2%) НЛР от степен 4 с причинно-следствена връзка е хипертриглицеридемия (2,7%).

Данни за сравнителни алтернативи

Най-често използваните в момента алтернативи на LORVIQUA като терапия за лечение от втора линия на ALK-положителен, авансирал NSCLC включват химиотерапия (pemetrexed и docetaxel) и имунотерапия (nivolumab, pembrolizumab и atezolizumab).

Церитиниб, алектиниб и бригатиниб са наличните в момента перорални ALK-инхибитори от второ поколение, одобрени също за лечение от втора линия (т.е. след кризотиниб) на ALK-положителен, авансирал NSCLC, но поради спецификите на показанията им относно поредността на прилагане съгласно КХП, те не се явяват алтернативи на LORVIQUA.

Имунотерапевтичните средства, включително atezolizumab, nivolumab и pembrolizumab, също са разрешени за употреба в условията на лечение от втора линия при пациенти с ALK-положителен NSCLC след прогресия на заболяването на прицелна терапия за EGFR или ALK геномни туморни аберации. Въпреки че имунотерапиите са одобрени за приложение в условията на втора линия на лечение, те не се препоръчват за



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



употреба до настъпването на условия за лечение от трета линия съгласно указанията на NCCN.

Фармако-икономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

Lorlatinib е с положителна оценка на здравните технологии от институциите NICE, TLV, HAS и SMC.

Приложен анализ

Приложени са два фармако-икономически анализа – анализ разход-полезност (CUA) като основен анализ на новата здравна технология lorlatinib спрямо ABPC и remetrexed, и допълнителен анализ разход-полезност на lorlatinib спрямо pembrolizumab. Като измерители на резултата са избрани година спасен живот (LYG) и година живот, съобразена с качеството (QALY). Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция - Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Времевият хоризонт е 20 години. Приложено е дисконтиране както на разходите, така и на резултатите с годишен дисконтов фактор 3,5%. Използван е модел на Марков с три здравни състояния без прогресия, прогресия и смърт. Като сравнителна алтернатива са избрани remetrexed (с и без платина); ABPC (atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel и carboplatin) и Pembrolizumab. Lorlatinib е с висока стойностна ефективност. От гледна точка на сравнение на годишните разходи за лечение с Lorlatinib спрямо тези с терапевтичните алтернативи, Lorlatinib е разходно-спестяваща алтернатива, като включването ѝ в ПЛС би могло да доведе до спестяване на средства на НЗОК за 1 пациент за една година спрямо Pembrolizumab и спрямо ABPC.

Анализи на подгрупи

Подгрупи не са обект на анализ.

Разходи за оценяваната здравна технология

В анализа са включени разходи за здравната технология, годишни разходи за сравнителните алтернативи.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледна точка на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт е 5 години. При първа линия на лечение очакваният брой пациенти през първата година е 5, а през втората е 12. При втора линия на лечение през първата година очакваният брой пациенти е 6, а през петата 11. Анализът на бюджетното въздействие показва, че реимбурсирането на здравната технология ще доведе до постепенно увеличаване на разходите на заплащащата институция за пет годишен период, като това увеличение е съпроводено с придобиване на повече здравни ползи и удължаване на живота, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Lorlatinib е ALK тирозинкиназен инхибитор от трето поколение, показан за лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен карцином на белия дроб (NSCLC), положителен за киназа на анапластичен лимфом (ALK), чието заболяване е прогресирало след лечение с един или повече ALK инхибитори (алектиниб или церитиниб като първа линия на лечение с ALK тирозинкиназен инхибитор, или кризотиниб и поне още един ALK-TKI). Резултатите от анализа на стойностното съотношение на Lorlatinib спрямо прага на рентабилност по методологията на CSO – WHO-CHOICE демонстрират, че Lorlatinib е стойностно-ефективна здравна технология.