

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LORLATINIBUM

INDICAȚIE: *tratarea pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK) a căror boală a progresat după: • alectinib sau ceritinib ca primă terapie cu inhibitor tirozin-kinazic (TKI) al ALK; sau • crizotinib și cel puțin un alt ALK TKI*

Data depunerii dosarului

14.12.2020

Numărul dosarului

20067

PUNCTAJ: 67 de puncte



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Lorlatinibum

1.2.1. DC: Lorviqua 100 mg comprimate filmate

1.2.2. DC: Lorviqua 25 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L01XE44

1.4. Data primei autorizări: 6 mai 2019

1.5. Deținătorul de APP: Pfizer Europe MA EEIG, Belgia

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrații	100 mg, 25 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului pentru Lorviqua 100 mg comprimate filmate	cutie cu 3 blist. OPA/Al/PVC-Al x 10 compr. film.
Mărimea ambalajului pentru Lorviqua 25 mg comprimate filmate	cutie cu 9 blist. OPA/Al/PVC-Al x 10 compr. film.

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020, actualizat, cu ultima completare din data de 07.05.2021

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Lorviqua 100 mg comprimate filmate	23.057,91 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică pentru Lorviqua 100 mg comprimate filmate	768,597 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Lorviqua 25 mg comprimate filmate	17.311,16 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică pentru Lorviqua 25 mg comprimate filmate	192.34 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Lorviqua 100 mg comprimate filmate și Lorviqua 25 mg comprimate filmate

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Lorviqua administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK) a căror boală a progresat după: • alectinib sau ceritinib ca primă terapie cu inhibitor tirozin-kinazic (TKI) al ALK; sau • crizotinib și cel puțin un alt ALK TKI.	Doza recomandată este de 100 mg lorlatinib, administrată pe cale orală, o dată pe zi.	Durata medie a tratamentului nu este specificată. Tratamentul cu lorlatinib este recomandat cât timp pacientul înregistrează un beneficiu clinic de pe urma tratamentului, fără toxicitate inacceptabilă.

Alte informații din RCP Lorviqua

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani): Din cauza datelor limitate privind această grupă de pacienți, nu se poate face nicio recomandare privind dozele la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu funcție renală normală și insuficiență renală ușoară sau moderată [rata absolută estimată de filtrare glomerulară (eGFR): ≥ 30 ml/minut]. La pacienții cu insuficiență renală severă este recomandată o doză redusă de lorlatinib (eGFR absolută < 30 ml/minut), de exemplu o doză zilnică inițială de 75 mg administrată oral. Nu sunt disponibile informații pentru pacienții care efectuează ședințe de dializă renală.

Insuficiență hepatică: Nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu sunt disponibile informații pentru lorlatinib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Prin urmare, lorlatinib nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă.

Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea lorlatinib la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

În urma evaluării tehnologiei medicale denumită Lorviqua, Comisia pentru Transparență a considerat că administrarea acestui medicament asociază un **beneficiu terapeutic scăzut** pentru pacienții adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK) a căror boală a progresat după: • alectinib sau ceritinib ca primă terapie cu inhibitor tirozin-kinazic (TKI) al ALK; sau • crizotinib și cel puțin un alt ALK TKI.

Conform raportului tehnic privind medicamentul lorlatinib cu DC Lorviqua 100 mg comprimate filmate și Lorviqua 25 mg comprimate filmate, publicat pe site-ul oficial al autorității franceze de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale, datat 8 ianuarie 2020, încadrarea acestui tratament în strategia terapeutică aferentă cancerul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic este ca opțiune de linia a II sau a III-a. Alectinibul, ceritinibul sau crizotinibul au fost amintite ca terapii de linia I pentru afecțiunea neoplazică.

Două medicamente utilizate în linia a II-a au fost considerate, de către experții francezi, comparator pentru tehnologia evaluată. Acestea sunt reprezentate de alectinib și ceritinib. În cazul liniei III de tratament, evaluatorii francezi au subliniat că nu există alternative medicamentoase cu o autorizație de introducere pe piață specifică pentru această situație, însă în cazul eșecului terapiilor cu inhibitor tirozin-kinazic se recomandă administrarea unui dublet de chimioterapie care conține pemetrexed +/- bevacizumab, în acord cu recomandărilor ghidului de oncologie toracică Auvergne Rhône Alpe publicat în anul 2019.

Prevederile ghidului european de oncologie medicală publicat în anul 2018 amintite în raportul francez, sunt următoarele:

- în caz de progresie a bolii raportată în urma administrării primei linii de tratament se recomandă:
 - terapia cu crizotinib, dacă nu a fost administrată anterior [I, A],

- terapia cu ceritinib sau alectinib pentru pacienții a căror boală a progresat în urma administrării de crizotinib sau pentru pacienții care prezintă intoleranță la crizotinib [I, A; Scorul ESMO-MBCS v1.1: 4] în special, la pacienții cu progresie cerebrală [I, A],
- la pacienții a căror boală progresează după tratamentul cu ceritinib sau alectinib, inhibitorii de tirozin kinază anti-ALK, brigatinib sau lorlatinib reprezintă o opțiune [III, B]. De fapt, cei mai recentți inhibitori tirozin kinază anti-ALK, brigatinib sau lorlatinib, au un spectru mai larg de activitate asupra mutațiilor de rezistență. Tratamentele secvențiale cu acești inhibitori reprezintă abordarea preferată la pacienții care prezintă rezistență la terapia cu crizotinib și/sau inhibitori tirozin kinază anti-ALK de a doua generație (alectinib și ceritinib).

Recomandările ghidului Rețelei Naționale de Cancer, prezentate cu titlu informativ în raportul francez, sunt:

- primă linie de tratament cu crizotinib, alectinib, ceritinib sau brigatinib;
- terapia locală, urmată de inițierea administrării inhibitorilor de tirozin kinază, în cazul progresiei asimptomatice sau izolate;
- alectinib, brigatinib sau ceritinib, în caz de progresie sistemică raportată în urma administrării terapiei cu crizotinib;
- chimioterapia / imunoterapia de primă linie (pentru pacienții fără mutație oncogenă), în caz de progresie sistemică raportată în urma administrării terapiei cu crizotinib, reprezintă o altă alternativă la opțiunile enumerate anterior;
- după raportarea progresiei bolii cu alectinib, ceritinib sau brigatinib (indiferent dacă aceste tratamente au fost utilizate ca prima sau a doua linie după crizotinib), se recomandă administrarea de lorlatinib. Cealaltă opțiune este reprezentată de chimioterapie / imunoterapie.

La data evaluării tehnice franceze, medicamentul lorlatinib era în curs de evaluare în vederea rambursării în țări precum Regatul Unit, Germania, Olanda, Spania și Italia.

Referitor la dovezile privind eficacitatea și siguranța terapiei cu lorlatinib depuse de către aplicant și analizate de către Comisia pentru Transparență acestea au provenit din studiul clinic cu protocol 1001, de fază II (studiul a fost de fază Ib/II, însă au fost analizate doar rezultatele obținute în faza II) studiu fără braț de control, care a inclus 7 cohorte de pacienți, dintre care 3 au prezentat caracteristici care au fost ulterior reflectate în indicațiile aprobate centralizat pentru medicamentul Lorviqua. Acest studiu a stat la baza autorizării centralizate a medicamentului Lorviqua.

Principalele criterii de includere în studiu au fost:

- vârsta mai mare sau egală cu 18 ani;
- diagnostic confirmat prin histologie sau citologie a cancerului bronșic cu celule non-mici stadiu metastatic;

- prezența unei translocății a genei ALK sau a unei rearanjări a genei ROS1; Statutul mutațional ALK a fost determinat utilizând tehnica de hibridizare fluorescentă in situ (FISH; Abbott Molecular Inc) sau metoda imunohistochimică (IHC; Ventana Inc.)
- afecțiune extracraniană măsurabilă prin criteriile RECIST versiunea 1.1;
- indicele de performanță ECOG PS între 0-2;
- includerea pacienților cu metastaze cerebrale asimptomatice a fost posibilă, indiferent dacă au fost tratate sau nu;
- funcții hematologice satisfăcătoare:
 - Număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1.5 \times 10^9 / L$
 - Trombocite $\geq 100 \times 10^9 / L$
 - Hemoglobină $\geq 9,0 \text{ g / dL}$;
- funcții pancreatice satisfăcătoare:
 - nivelul de amilază serică $\leq 1,5$ x peste limita superioară normală (LSN)
 - nivelul lipazei serice $\leq 1,5$ x limita superioară normală (LSN);
- funcții renale satisfăcătoare:
 - nivelul creatininei serice $\leq 1,5$ x limita superioară normală (LSN) sau clearance-ul creatininei estimat $\geq$ Clearance-ul creatininei $\geq 60 \text{ ml/min}$ (metoda de calcul lăsată la latitudinea centrului de investigație);
- funcții hepatice satisfăcătoare:
 - nivelul total al bilirubinei serice $\leq 1,5$ x limita superioară normală (LSN)
 - nivelul aspartatului aminotransferazei (ASAT) și alaninei aminotransferazei (ALAT) $\leq 2,5$ x limita superioară normală (LSN) (și ≥ 5 x limita superioară normală (LSN) pentru pacienții cu metastaze hepatice).

Principalele criterii de neincluere au fost următoarele:

- ✓ compresia medulară, cu excepția pacienților a căror durere a fost controlată prin tratament și ale căror funcții neurologice au fost stabilizate sau ameliorate cu cel puțin 4 săptămâni înainte de includerea în studiu;
- ✓ infecție virală, bacteriană, fungică, activă și semnificativă clinic;
- ✓ boli cardiovasculare semnificative (în curs sau survenite în ultimele 3 luni);
- ✓ predispoziție pentru pancreatită acută conform criteriilor investigatorului (hiperglicemie necontrolată, calcul biliar, alcoolism);
- ✓ antecedente de fibroză interstițială extinsă, diseminată, bilaterală sau de gradul 3 sau 4 sau de boală pulmonară interstițială;

- ✓ tulburări psihice severe, acute sau cronice;
- ✓ cancer în ultimii 3 ani (altul decât cancer pulmonar cu celule non-mici, carcinom cutanat non-melanom, carcinom cervical in situ, cancer tiroidian papilar, carcinom ductal in situ al sânului sau carcinom localizat și suspectat al prostatei tratat);
- ✓ boală gastro-intestinală inflamatorie activă, diaree cronică, diverticuloză simptomatică, rezecție a stomacului, bandare gastrică;
- ✓ fracție anormală de ejeție a ventriculului stâng.

Criteriile principale de evaluare au fost:

- ✓ rata globală de răspuns obiectiv
- ✓ rata de răspuns obiectiv intracranian.

Aceste criterii au fost stabilite de către Comitetul de Revizuire Independent (IRC) și au fost evaluate în cadrul populației aflată în intenție de tratament (ITT).

Rata globală de răspuns obiectiv a fost definită ca fiind procentul de pacienți care au obținut un răspuns complet sau un răspuns parțial conform criteriilor RECIST versiunea 1.1. Confirmarea răspunsului a fost solicitată la 4 săptămâni după observarea răspunsului inițial.

Rata de răspuns obiectiv intracranian a fost definită ca fiind procentul pacienților cu metastaze cerebrale la includere și care prezintă un răspuns complet sau un răspuns parțial la nivelul leziunilor cerebrale.

Criteriile secundare de evaluare au fost:

- ✓ rata de control a bolii definită ca procentul de pacienți cu răspuns complet sau răspuns parțial sau boală stabilă în săptămâna 12 și 24 sau mai târziu;
- ✓ rata de control intracranian a afecțiunii definită ca procentul de pacienți cu răspuns complet sau răspuns parțial sau afecțiune stabilă la nivel intracranian în săptămâna 12 și 24 sau mai târziu.
- ✓ supraviețuirea fără progresie definită ca timpul de la prima doză de tratament până la data apariției progresiei bolii sau decesului pacientului;
- ✓ supraviețuirea globală definită ca timpul de la prima doză de tratament până la data decesului pacientului;
- ✓ durata răspunsului definită ca timpul dintre primul răspuns obiectiv la tratament (răspuns complet sau parțial) și prima progresie documentată sau deces, indiferent de cauză;
- ✓ durata răspunsului intracranian definită ca timpul dintre prima confirmare a unui răspuns obiectiv la tratament (răspuns complet sau parțial) la nivelul leziunilor intracraniene și prima progresie documentată sau deces, indiferent de cauză;
- ✓ timpul de răspuns definit ca timpul de la prima doză de tratament până la data primului răspuns obiectiv la tratament (răspuns complet sau parțial) care va fi apoi confirmat;

- ✓ timpul de răspuns intracranian definit ca timpul de la prima doză de tratament până la data primului răspuns obiectiv la tratament (răspuns complet sau parțial) la nivelul leziunilor intracraniene;
- ✓ timpul până la prima progresie este definit ca timpul de la prima doză de tratament până la data primei progresii;
- ✓ timpul până la prima progresie intracraniană este definit ca timpul de la prima doză de tratament până la data primei progresii în leziunile intracraniene (apariția unor metastaze cerebrale noi sau progresia metastazelor deja prezente la includere);
- ✓ evaluarea simptomelor realizată de pacient: funcții fizice, simptome și calitatea vieții evaluate prin scoruri: EORTC QLQ-C30 și EORTC QLQ-LC13.

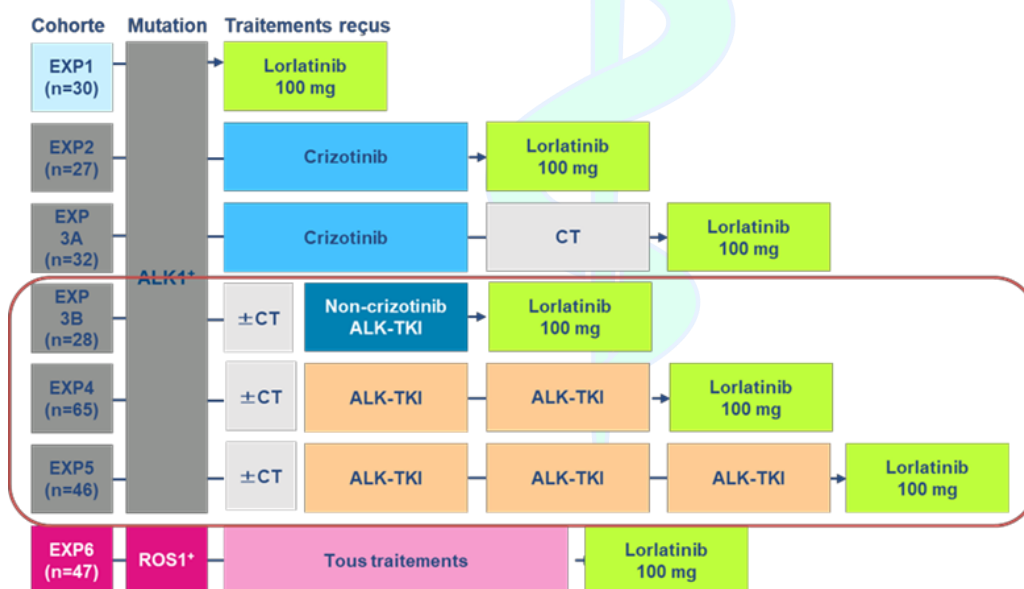
Tratamentul cu lorlatinib 100 mg pe zi (1 comprimat) a fost alocat prin utilizarea unui sistem de repartiție automată. Un ciclu de tratament a fost definit după 21 de zile consecutive.

Pacienții au primit tratamentul cu lorlatinib până la progresia bolii apreciată de investigator sau până la apariția toxicității inacceptabile sau retragerea consimțământului sau deces. Pacienții au avut opțiunea de a continua tratamentul cu lorlatinib după progresia obiectivă, atâta timp cât beneficiul clinic a fost menținut (în opinia investigatorului).

Reducerea dozelor (la 75 mg pe zi, apoi la 50 mg pe zi) sau întreruperea temporară a tratamentului au fost permise pentru a controla evenimentele adverse. Tratamentul a fost oprit pentru pacienții pentru care au fost necesare mai mult de 3 reduceri ale dozelor.

Schema studiului analizat de către experții francezi este prezentată în figura următoare.

Figura 1. Schema studiului clinic cu protocol 1001



Abrev.: CT: Chimioterapie

Pentru cohortele 1-5, obiectivul analizei principale a fost acela de a estima ratele de răspuns obiective cu intervalele lor de încredere de 95% (metoda Clopper-Pearson).

Pentru cohorta 1, s-a planificat recrutarea a 30 de pacienți.



Cohorta 2 și cohortele 3A și 3B au fost considerate similare și au făcut obiectul unei analize combinate. S-a planificat recrutarea a 80 de pacienți din toate aceste 3 cohorte.

Pentru cohorta 4, a fost planificată recrutarea a 70 de pacienți, făcând astfel posibilă obținerea unei estimări mai precise.

Pentru cohorta 5, s-a planificat recrutarea a 40 de pacienți.

Cohorta 6: În această cohortă s-a realizat un proces secvențial per grupă cu 2 etape (grup secvențial, 2 etape), folosind limita O'Brien-Flemming pentru a se opri terapia în caz de inutilitate a acesteia, respectiv testarea ipotezei nule cu o rată de răspuns $\leq 30\%$ față de ipoteza alternativă a unei rate de $\geq 50\%$. Această procedură a avut un număr preconizat de 31 de pacienți și o probabilitate de întrerupere prematură de 40%, pe baza unui risc unilateral de primul tip de 0,10 și o putere de 90%. Recrutarea a fost suspendată după ce 20 de pacienți au fost tratați în prima etapă.

Conform protocolului de studiu, recrutarea trebuia oprită dacă cel mult 5 pacienți prezentau un răspuns obiectiv. Dacă cel puțin 6 pacienți ar fi prezentat un răspuns obiectiv (parțial sau complet), atunci recrutarea ar fi repornit pentru a doua etapă, după care urmau să fie studiați 39 de pacienți. Dacă numărul total de pacienți care ar fi răspuns ar fi fost ≥ 16 , atunci ipoteza nulă ar fi fost respinsă.

La includerea în studiu și ulterior la fiecare 6 săptămâni (până la ciclul 38), apoi la fiecare 12 săptămâni, fiecărui pacient i s-a efectuat o tomografie computerizată pelvină, toracică și abdominală, precum și un RMN cerebral. Când tratamentul a fost întrerupt, supraviețuirea globală și secvența de tratament primită au fost monitorizate la fiecare 2 luni.

Analizele au fost efectuate la populația aflată în intenție de tratament alocată în cadrul celor 6 cohorte și definite în funcție de starea mutației și tratamentul anterior administrat.

Populația aflată în intenție de tratament (ITT) a inclus toți subiecții randomizați care prezentau o rearanjare a genei ALK sau ROS1 și care au primit cel puțin o doză din medicamentul de studiu.

Toate analizele, cu excepția supraviețuirii globale, au fost evaluate de către comitetul independent de revizuire și de către investigator. Datele aferente criteriilor principale de evaluare au fost analizate de către comitetul de revizuire independent.

Toate efectele adverse raportate au fost codificate conform versiunii 20.0 a codificării MEDRA. Severitatea tuturor evenimentelor adverse raportate a fost estimată de investigator utilizând versiunea NCI CTCAE 4.03 (Criteriile de terminologie comună pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer - INC).

Categoriile de pacienți studiate au fost:

- populația totală (analiză completă) - reprezentată de toți subiecții randomizați în studiu;

- populația aflată în intenție de tratament (ITT) - reprezentată de toți subiecții cu o rearanjare a genei ALK sau ROS1 confirmată, randomizați în studiu și care au primit cel puțin o doză de tratament de studiu. Aceasta este populația utilizată pentru a evalua caracteristicile pacienților și criteriile de eficacitate ale lorlatinibului.

- populație per protocol (PP) - reprezentată de toți subiecții randomizați care au prezentat metastaze cerebrale la includere apreciate de către investigator pe de o parte și de către Comitetul independent de revizuire (IRC) pe de altă parte;

- populația de siguranță (analiză de siguranță) - reprezentată de toți subiecții randomizați care au primit cel puțin o doză de medicament de investigație. Aceasta este populația evaluată pentru determinarea siguranței terapiei cu lorlatinib.

- populația PRO¹ (rezultatele raportului pacientului): toți pacienții randomizați care au primit cel puțin o doză de tratament de studiu și care au completat un chestionar privind calitatea vieții la includerea în studiu și cel puțin o dată înainte de sfârșitul tratamentului de studiu (¹PRO=patient reported outcome)

Studiul s-a desfășurat în 50 de centre din 14 țări: Australia (2), Belgia (1), Canada (3), Franța (4), Germania (1), Hong Kong (1), Italia (4), Japonia (11), Republica Coreea (1), Singapore (2), Spania (4), Elveția (2), Taiwan (1) și Statele Unite (13).

Studiul 1001 a inclus 7 cohorte cu o populație foarte heterogenă:

- primele 5 cohorte au inclus pacienți cu neoplasm pulmonar ALK + cu sau fără metastaze (cerebrale sau de altă natură):

- ✓ primele 3 cohorte au fost considerate de către experții francezi ca nefiind acoperite de indicațiile aprobate în autorizația de introducere pe piață a medicamentului Lorviqua:

- cohorta 1 – a inclus pacienți fără orice tratament anterior
- cohorta 2 – a inclus pacienți la care s-a înregistrat progresia bolii după crizotinib
- cohorta 3A – a inclus pacienți la care s-a înregistrat progresia bolii după crizotinib și chimioterapie

- ✓ următoarele 3 cohorte au fost considerate de către experții francezi ca fiind în acord cu prevederile autorizației de introducere pe piață a medicamentului Lorviqua:

- cohorta 3B – a inclus pacienți la care s-a înregistrat progresia bolii după un alt anti-ALK decât crizotinib ± chimioterapie (nr. pacienților incluși = 28);
- cohorta 4 – a inclus pacienți la care s-a înregistrat progresia bolii după 2 anti ALK ± chimioterapie (nr. pacienților incluși = 66);
- cohorta 5 – a inclus pacienți la care s-a înregistrat progresie după 3 anti ALK ± chimioterapie (nr. pacienților incluși = 46);

- ✓ cohorta 6 – a inclus pacienți cu mutație ROS1 (care au beneficiat sau nu de un alt tratament).

Autorizația de introducere pe piață a medicamentului Lorviqua a fost acordată pe baza rezultatelor obținute în 3 cohorte (3B, 4 și 5) și a inclus 139 de pacienți care au recidivat după unul sau doi inhibitori ai tirozin kinazei anti-ALK +/- chimioterapie.

Caracteristicile demografice ale celor 139 de pacienți cu stadiu avansat de cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici ALK-pozitiv, după tratamentul cu cel puțin un inhibitor al tirozin kinazei de generația a doua au fost următoarele:

- ✓ 56% femei, 48% caucazieni și 38% asiatici;
- ✓ vârsta medie a fost de 53 de ani (interval: 29-83 ani), cu 16% dintre pacienți ≥ 65 de ani
- ✓ Indicele de performanță ECOG (Grupul Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei) a fost 0 sau 1 la 96% dintre pacienți
- ✓ metastazele cerebrale au fost identificate în perioada de includere în studiu în cazul unui procent de 67% dintre pacienți. Trebuie remarcat faptul că, în conformitate cu criteriile de includere, metastazele puteau fi sau nu tratate.
- ✓ din 139 de pacienți, 20% au beneficiat anterior de 1 tratament cu TKI-ALK, cu excepția crizotinibului; 47% au beneficiat anterior de 2 tratamente cu TKI-ALK și 33% au beneficiat anterior de 3 tratamente cu TKI-ALK sau mai mult.

Rata globală de răspuns obiectiv evaluată de către Comitetul independent de evaluare a fost de 40,3% (interval de încredere - IC 95%: 32,1; 48,9).

Rata globală de răspuns obiectiv intracranian evaluată pentru 57 de pacienți evaluată de către Comitetul independent de evaluare, a fost de 47,9% (interval de încredere - IC 95%: 37,5; 58,4) în cohortele 3B-5.

Supraviețuirea globală medie a fost de 20,4 luni (interval de încredere 95%: 16,1; nu a fost atins) pentru cohortele (3B, 4 și 5).

Supraviețuirea medie fără progresie a bolii a fost de 5,5 luni în cohorta la care s-a înregistrat un eșec cu un tratament TKI-ALK (n=28 de pacienți) și de 6,9 luni în cohorta la care s-a înregistrat un eșec cu 2 sau mai multe tratamente TKI-ALK (n=111 de pacienți).

Principalele rezultate de eficacitate provenite din cele 3 cohorte sunt prezentate în tabelele următoare.

Tabel 1. Rezultatele eficacității globale în funcție de tratamentul anterior

Parametru de eficacitate	1 TKI-ALK ^a cu sau fără chimioterapie anterioară N=28	2 sau mai multe tratamente TKI-ALK ^a cu sau fără chimioterapie anterioară N=111
Rata de răspuns obiectiv^b (interval de încredere - IC de 95 %)	42,9 % (24,5 ; 62,8)	39,6 % (30,5 49,4)
Răspuns complet, n	1	2
Răspuns parțial, n	11	42
Durata răspunsului		
Mediana, luni	5,6	9,9
(interval de încredere - IC 95%)	(4,2 ; NA)	(5,7 ; 24,4)
Supraviețuire fără progresie a bolii		
Mediana, luni	5,5	6,9
(interval de încredere - IC 95%)	(2,9 ; 8,2)	(5,4 ; 9,5)

^a Alectinib, brigatinib sau cêritinib

Tabel 2. Rezultatele eficacității intracraniene * în funcție de tratamentul administrat anterior

Parametru de eficacitate	1 TKI-ALK ^a cu sau fără chimioterapie anterioară N=9	2 sau mai multe tratamente TKI-ALK ^a cu sau fără chimioterapie anterioară N=48
Rata de răspuns obiectiv^b (interval de încredere - IC de 95 %)	66,7 % (29,9 ; 92,5)	52,1 % (37,2 ; 66,7)
Răspuns complet, n	2	10
Răspuns parțial, n	4	15
Durata răspunsului intracranian Mediana, luni (interval de încredere - IC 95%)	NA (4,1 ; NA)	12,4 (6,0; NA)

* La pacienții cu cel puțin o metastază cerebrală măsurabilă la momentul inițial și care ar fi putut sau nu să fi fost tratată

a Alectinib, brigatinib sau ceritinib.

b Conform Comitetului de revizuire independent – CRI

Toate cohortele combinate au avut o durată medie a tratamentului de 14,7 luni.

Frecvența întreruperii tratamentului datorită apariției evenimentelor adverse (EA) a fost de 9,5%. Incidența evenimentelor adverse grave a fost de 37,5%, iar cea a evenimentelor adverse de grad ≥ 3 a fost de 72%. Evenimentele adverse (EA) de gradul 3 au fost raportate la 131 de pacienți (47,6%), cel mai frecvent raportate fiind hipercolesterolemia (14,9%) și hipertrigliceridemia (13,8%).

Evenimentele adverse (EA) de gradul 4 au fost raportate la 35 de pacienți (12,7%) cel mai frecvent raportate fiind hipertrigliceridemia (2,9%).

În tabelul următor sunt prezentate efectele adverse raportate în cadrul studiului 1001.

Tabel 3. Cele mai frecvente efecte adverse (> 10%) și cele mai frecvente efecte adverse de grad 3 sau 4 indiferent de cauză

	Toate gradele n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Toate efectele adverse	274 (99,6)	131 (47,6)	35 (12,7)
Creșterea colesterolemiei	231(84,0)	41 (14,9)	5 (1,8)
Hipertrigliceridemie	185 (67,3)	38 (13,8)	8 (2,9)
Edem	150 (54,5)	7 (2,5)	0
Neuropatie periferică	130 (47,3)	8 (2,9)	0
Efecte cognitive	79 (28,7)	5 (1,8)	0
Dispnee	77 (28,0)	11 (4,0)	4 (1,5)
Epuizare	75 (27,3)	2 (0,7)	0
Creșterea greutății corporale	74 (26,9)	15 (5,5)	0
Artralgie	68 (24,7)	2 (0,7)	0
Modificări ale dispoziției	65 (23,6)	5 (1,8)	0
Diaree	63 (22,9)	3 (1,1)	0
Tuse	56 (20,4)	0	0
Migrene	50 (18,2)	2 (0,7)	0
Greață	49 (17,8)	1 (0,4)	1 (0,4)
Amețeală	47 (17,1)	2 (0,7)	0
Constipație	44 (16,0)	0	0
Tulburări ale vederii	40 (14,5)	1 (0,4)	0
Anemie	40 (14,5)	13 (4,7)	0
Creșterea ASAT	40 (14,5)	2 (0,7)	2 (0,7)
Durere la nivelul extremităților	39 (14,2)	1 (0,4)	0
Febră	39 (14,2)	2 (0,7)	0

Creșterea ALAT	36 (13,1)	3 (1,1)	2 (0,7)
Creșterea lipazelor	35 (12,7)	15 (5,5)	6 (2,2)
Durere de spate	33 (12,0)	2 (0,7)	0
Vărsături	33(12,0)	3 (1,1)	0
Dureri musculare	32 (11,6)	0	0
Infecția căilor respiratorii superioare	31 (11,3)	1 (0,4)	0
Erupție cutanată	29 (10,5)	1 (0,4)	0
Hipertensiune	28 (10,2)	13 (4,7)	0

Rezultatele provenite din acest studiu nu au reprezentat dovezi consistente necesare pentru a definitiva locul lorlatinibului în strategia terapeutică aplicată în Franța pentru neoplasmul pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic.

În absența unei comparații cu alternativele disponibile și luând în considerare punctele slabe metodologice ale studiului furnizat, impactul lorlatinibului asupra morbidității a fost considerat dificil de cuantificat. Impactul asupra mortalității și calității vieții nu a fost încă demonstrat.

În consecință, în opinia Comisiei pentru Transparență, există o probabilitate scăzută ca terapia cu Lorviqua să determine un impact semnificativ asupra sănătății publice. Beneficiul suplimentar aferent terapiei cu lorlatinib, comparativ cu terapiile rambursate a fost considerat inexistent de către experții francezi.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - NICE

Publicat la data de 13 mai 2020 pe site-ul instituției din Regatul Unit care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord și Țara Galilor, respectiv *National Institute for Health and Care Excellence*, raportul de evaluare a medicamentului lorlatinib cu indicația amintită la punctul 1.9. prezintă avizul favorabil rambursării terapiei evaluate, **fără restricții față de RCP** Lorviqua 100 mg comprimate filmate și Lorviqua 25 mg comprimate filmate. În documentul publicat sunt menționate ambele concentrații ale medicamentului Lorviqua.

În contextul evaluării unui medicament aparținând noii generații de inhibitori tirozin-kinazici (TKI) ai ALK sunt amintite opțiunile de tratament existente după administrarea în prealabil a unei terapii de linia I cu TKI ALK (alectinib sau ceritinib sau crizotinib):

- brigatinib (TKI ALK)
- ceritinib (TKI ALK)
- dublă chimioterapie pe bază de platină,
- asocierea dintre atezolizumab, bevacizumab, carboplatin și paclitaxel,
- cea mai bună îngrijire de susținere.

Experții clinicieni au subliniat că mai mult de 50% dintre pacienții cu NSCLC ALK-pozitiv dezvoltă metastaze cerebrale, asociate cu creșterea morbidității și mortalității. Capacitatea lorlatinibului de a străbate bariera hemato-encefalică s-a reflectat într-o îmbunătățire a calității vieții acestor pacienți. Administrarea primei și a celei de-a doua generații de inhibitori TKI ALK (alectinib, ceritinib, crizotinib și brigatinib) s-a asociat cu dezvoltarea de mutații rezistente la medicamente, care au condus implicit la progresia bolii. Metastazele cerebrale și mutațiile care conferă rezistență la tratamente limitează durata controlului bolii maligne. În acest context, a fost amintit faptul că lorlatinibul a fost conceput pentru a inhiba mutațiile ALK rezistente, inclusiv mutația ALKG1202R care crește semnificativ după tratamentul cu inhibitori TKI ALK de generația a doua. Terapia cu lorlatinib vizează creșterea supraviețuirii pacienților cu NSCLC ALK-pozitiv și evitarea consecințelor devastatoare ale metastazelor cerebrale. În

această situație, lorlatinibul ar reprezenta o altă linie de tratament TKI ALK înainte de administrarea chimioterapiei sau chimioimunoterapiei, conform constatărilor echipei de evaluatori.

Dovezile prezentate de aplicant în privința utilizării chimioterapiei pe bază de platină la pacienții cu NSCLC ALK-pozitiv și metastaze cerebrale, au demonstrat o lipsă relativă de eficacitate, conform opiniei experților institutului NICE care au amintit și faptul că regimul terapeutic asociat format din atezolizumab, bevacizumab, carboplatin și paclitaxel prezintă o penetrare slabă a barierei hemato-encefalice și era indisponibil în sistem rambursat în Anglia pentru pacienții cu metastaze cerebrale sau leptomeningeale active.

În absența compensării unei a treia generații de TKI ALK, cum ar fi lorlatinib, regimul cu atezolizumab ar fi utilizat mai mult la persoanele fără metastaze active ale sistemului nervos central simptomatic. Comitetul de evaluatori a fost de acord că dovezile eficacității tratamentelor actuale după TKI ALK sunt slabe în NSCLC ALK-pozitiv și nu este clar cât de mult au beneficiat persoanele cu metastaze cerebrale în urma administrării acestora.

Principalele dovezi clinice pentru lorlatinib furnizate de către compania solicitantă au provenit din studiul 1001, de fază 1-2, multicentric, cu un singur braț de tratament, cu administrarea medicației de investigație în regim deschis. Niciun studiu de comparație directă între lorlatinib și alte medicamente utilizate pentru tratarea NSCLC ALK-pozitiv avansat nu a fost inclus în documentația prezentată de aplicant. Studiul amintit a fost realizat în 13 țări, dintre care Regatul Unit nu a făcut parte. Eficacitatea lorlatinibului a fost evaluată la pacienții adulți cu NSCLC metastazat (stadiul 4) ALK-pozitiv, distribuiți în 7 cohorte, 5 (EXP-2, EXP-3A, EXP-3B, EXP-4, EXP-5) reprezentând populații cu un diferite regimuri de inhibitor de tirozin kinază ALK și de chimioterapie. Solicitantul a prezentat dovezi pentru cohorta combinată EXP-3B:5 formată din 139 de pacienți. Aceasta a rezultat din comasarea pacienților proveniți din cohortele EXP-3B, EXP-4 și EXP-5 ale căror terapii anterioare semănau cel mai mult cu populația de pacienți acoperită de autorizația de introducere pe piață. Cohorta EXP-3B a fost formată din 28 de pacienți care avut ca tratament de primă linie alectinib sau ceritinib, cu sau fără chimioterapie administrată în prealabil. Experții clinicieni au explicat că majoritatea pacienților cu NSCLC ar primi alectinib ca tratament de primă linie rambursat în cadrul sistemului de sănătate din Marea Britanie, ceea ce înseamnă că această cohortă a reflectat cel mai bine populația de pacienți tratată cu medicamente administrate în regim rambursat în Anglia, Irlanda de Nord și Țara Galilor.

Cohorta EXP-4 a fost formată din 65 de pacienți care au primit tratament anterior cu 2 inhibitori TKI ALK, cu sau fără chimioterapie prealabilă. Cohorta EXP-5 a fost formată din 46 de pacienți care au primit tratament anterior cu 3 inhibitori TKI ALK sau mai mulți, cu sau fără chimioterapie prealabilă.

Obiectivul principal al studiului 1001 a fost reprezentat de rata de răspuns obiectiv. Obiectivele secundare au inclus supraviețuirea globală și supraviețuirea fără progresie a bolii. Rezultatele obținute au arătat o rată de răspuns obiectiv de 40,3% (95% interval de încredere [ÎI] 32,1 până la 48,9) cu lorlatinib, o supraviețuire fără progresie de 6,9 luni (95% ÎI 5,4 până la 8,2) și o supraviețuire globală mediană de 20,4 luni (95% ÎI 16,1 până la atingere).

Comparația indirectă între terapia cu lorlatinib și dubla chimioterapie pe bază de platină prezentată de aplicant s-a bazat pe rezultatele obținute în studiul 1001 precum și pe rezultatele următoarelor studii clinice care au evaluat eficacitatea și siguranța chimioterapiei la pacienții cu NSCLC ALK-pozitiv stadiu avansat sau metastatic:

- studiul ALUR, care a evaluat impactul chimioterapiei asupra supraviețuirii fără progresie a bolii, a comparat chimioterapia cu alectinibul, terapii administrate după tratamentul anterior cu chimioterapie pe bază de platină și crizotinib;
- studiul ASCEND-5, care a evaluat impactul chimioterapiei asupra supraviețuirii fără progresie a bolii, a comparat chimioterapia cu alectinibul, terapii administrate după tratamentul anterior cu chimioterapie pe bază de platină și crizotinib;

- studiul PROFILE 1001 a fost un studiu de fază 1, cu un singur braț, care a evaluat impactul administrării crizotinibului (rezultatele studiului au fost utilizate pentru a estima supraviețuirea globală);
- studiul PROFILE 1005, de fază 2, cu un singur braț evaluat impactul administrării crizotinibului, după eșecul unei linii sau mai multor linii de tratament sistemic pentru boală local avansată sau metastatică (rezultatele studiului au fost utilizate pentru a estima supraviețuirea globală).

Comparația indirectă între terapia cu lorlatinib și asocierea dintre atezolizumab, bevacizumab, carboplatin și paclitaxel (ABCP) prezentată de aplicant s-a bazat pe rezultatele obținute în studiul 1001 precum și pe rezultatele provenite din studiul IMpower150 (care a comparat ABCP cu bevacizumab + carboplatină + paclitaxel la persoanele cu NSCLC non-scuamos care nu au primit chimioterapie).

Analizele de comparație indirectă a lorlatinibului cu cele 2 regimuri de tratament reprezentate de dubla chimioterapie pe bază de platină și respectiv asocierea dintre atezolizumab, bevacizumab, carboplatin și paclitaxel, pacienții au evidențiat că pacienții care au fost tratați cu medicamentul evaluat au prezentat un timp de progresie a bolii mai îndelungat și o durată a supraviețuirii mai mare, raportate la valorile acelorași parametrii monitorizați ca urmare a administrării terapiilor comparator.

În raport se amintește faptul că 6,9% dintre pacienții alocați în cohorta comasată EXP-3B:5 și 80,4% dintre pacienții distribuiți în cohorta EXP-5 (3 sau mai multe terapii TKI ALK anterioare cu sau fără o serie de regimuri de chimioterapie anterioare) din studiul 1001 au prezentat metastaze cerebrale la momentul inițial. Estimarea supraviețuirii pe o perioadă de 10 ani la populații mici cu o incidență foarte mare a metastazelor cerebrale a fost considerată a fi incertă din cauza lipsei unor dovezi fiabile. Metastazele cerebrale au fost considerate cel mai fiabil predictor al supraviețuirii la pacienții cu NSCLC ALK-pozitiv avansat, durata supraviețuirii acestor pacienți fiind apreciată a fi de doar câteva luni.

Speranța medie de viață obținută în urma administrării chimioterapiei pe bază de platină la persoanele cu NSCLC ALK-pozitiv avansat/metastatic, conform dovezilor prezentate de către companie, a fost cu mult sub 2 ani și a rămas sub 2 ani în toate scenariile economice evaluate. Comparativ cu această terapie, tratamentul cu lorlatinib, în opinia experților evaluatori, era plauzibil să conducă la un câștig al supraviețuirii mai mare de 3 luni. De asemenea, speranța medie de viață a pacienților cu NSCLC ALK-pozitiv avansat/metastatic în urma administrării regimului ABCP a fost apreciată a fi sub 2 ani, iar câștigul de supraviețuire în urma utilizării lorlatinibului (în comparație cu ABCP) a fost mai mare de 3 luni în toate scenariile economice evaluate.

Concluzia Comitetului de evaluatori a fost că medicamentul lorlatinib îndeplinește criteriile* pentru a fi considerat un tratament de prelungire a vieții la sfârșitul acesteia, atât în comparație cu dubla chimioterapie pe bază de platină cât și cu ABCP. Deși metodele și rezultatele modelării economice au fost considerate incerte de către experții evaluatori, cele mai probabile estimări de cost-eficacitate se încadrează în ceea ce NICE consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor din cadrul serviciilor de sănătate naționale. Prin urmare, rezultatul evaluării tehnice a fost **recomandarea utilizării terapiei cu lorlatinib**, fără restricții față de RCP Lorviqua.

Criteriile elaborate de către NICE pentru evaluarea terapiilor destinate prelungirii sfârșitului vieții sunt:

1. tratamentul este indicat pacienților cu o speranță de viață scurtă, în mod normal mai mică de 24 de luni

2. există suficiente dovezi care să indice că tratamentul oferă o prelungire a vieții, în mod normal de cel puțin încă 3 luni, în comparație cu tratamentul actual rambursat prin sistemul de sănătate din Regatul Unit și
3. tratamentul este autorizat sau indicat în alt mod, pentru populații mici de pacienți.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Pe site-ul Consorțiului Scoțian pentru Medicamente a fost publicat la data de 9 martie 2020 raportul de evaluare a tehnologiei medicale denumită Lorviqua cu indicația menționată la punctul 1.9. Cele 2 concentrații aprobate de către Comisia Europeană pentru lorlatinib sunt menționate în documentul publicat pe site-ul SMC.

Dovezile de eficacitate și siguranță privind terapia cu lorlatinib furnizate de către aplicant au provenit din studiul clinic 1001, de fază I/II. În ceea ce privește chimioterapia, utilizată drept comparator pentru lorlatinib, dovezile de eficacitate și siguranță au provenit din studiile clinice ALUR și ASCEND-5 (ambele studii de fază III). Au fost prezentate 2 analize de comparație indirectă diferite, una pentru estimarea comparativă a supraviețuirii fără progresie a bolii, iar alta pentru estimarea comparativă a supraviețuirii globale (SG) aferente celor 2 terapii (pentru determinarea PFS în urma terapiei cu lorlatinib au fost luate în considerare datele provenite din faza II a studiului 1001, iar pentru determinarea supraviețuirii globale au fost luate în considerare datele provenite din fazele I și II ale studiului 1001). Rezultatele analizei de comparație indirectă au evidențiat că există îmbunătățiri semnificative statistic pentru ambele criterii de evaluare (PFS și SG) determinate de administrarea terapiei cu lorlatinib față de utilizarea chimioterapiei, aspecte reflectate în valorile aferente ratei de hazard și intervalele de încredere de 95% care au fost raportate. Analizele de sensibilitate au produs rezultate care au fost în concordanță cu analiza cazului evaluat.

Studiile care au înrolat pacienți cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic și care au primit chimioterapie după progresia cu crizotinib au raportat estimări de supraviețuire cuprinse între 5,4 și 20 de luni.

Rezultatele obținute în studiul 1001 în privința criteriilor principale de evaluare și a celor secundare sunt prezentate în tabelele următoare.

Tabel nr. 4. Rezultatele studiului 1001 privind criteriile de evaluare principale obținute prin prelucrarea datelor raportate la 02.02.2018

	EXP-3B	EXP-4 și 5	EXP-3B până la 5 (comasare cohorte)
Răspuns global	n=28	n=111	n=139
Răspuns obiectiv confirmat, (n) IC 95%	43% (12) 24 până la 63%	40% (44) 30 până la 49%	40% (56) 32 până la 49%
Răspuns complet, (n)	3,6% (1)	1,8% (2)	2,2% (3)
Răspuns parțial, (n)	39% (11)	38% (42)	38% (53)
Răspuns intracranian^A	n=9	n=48	n=57
Răspuns obiectiv confirmat, (n) IC 95%	67% (6) 30 până la 92%	52% (25) 37 până la 67%	54% (31) 41 până la 68%
Răspuns complet, (n)	22% (2)	21% (10)	21% (12)
Răspuns parțial, (n)	44% (4)	31% (15)	33% (19)

Abrev.: IC=interval de încredere; ^A=numărul de pacienți cu cel puțin o leziune măsurabilă la nivelul SNC la momentul inițial

Tabel nr. 5. Rezultatele studiului 1001 privind criteriile secundare de evaluare obținute prin prelucrarea datelor raportate la 02.02.2018

		EXP3B	EXP4-5	EXP3B la EXP5
		n=28	n=111	n=139
Supraviețuirea fără progresia bolii	Numărul de pacienți cu un eveniment PFS (supraviețuire fără progresia bolii)	20	77	97
	Mediana timpul până la producerea evenimentului, luni (IC 95%)	5,5 (de la 2,9 la 8,2)	6,9 (de la 5,4 la 9,5)	6,9 (de la 5,4 la 8,2)
	Probabilitatea de a nu fi raportat niciun eveniment la 12 luni	27%	33%	32%
Supraviețuirea globală	Numărul deceselor	*	*	*
	Mediana timpul până la producerea evenimentului, luni (IC 95%)	21,1 luni (12,3 – nu a fost atins)	19,2 luni (15,4 -nu a fost atins)	*
	Probabilitatea de supraviețuire la 12 luni	70%	67%	*4

Abrev.: IC=interval de încredere

Punctele forte și incertitudinile dovezilor clinice analizate de către experții scoțieni sunt rezumate în cele ce urmează:

Puncte forte cheie semnalate au fost:

- ✓ rezultatele obținute în privința criteriilor principale de evaluare ale studiului 1001, bazate pe analiza Comitetului central independent, au arătat o rată globală de răspuns obiectiv de 40% (56/139) în subgrupul de studiu care corespunde indicației autorizate (EXP-3B la 5). În acest subgrup răspunsul intracranian la pacienții cu cel puțin o leziune la nivelul SNC la momentul inițial a fost de 54% (31/57) ceea ce indică o bună penetrare a SNC de către lorlatinib.
- ✓ rezultatele obținute în privința criteriilor secundare de evaluare ale studiului 1001, descriu o valoare mediană a supraviețuirii fără progresie a bolii (SFP) de 6,9 luni și o valoare mediană a supraviețuirii globale de aproximativ 20 de luni pentru pacienții tratați cu lorlatinib.
- ✓ Agenția Europeană a Medicamentului a considerat că beneficiul lorlatinibului ca urmare a progresiei bolii după administrarea altor inhibitori ALK în ceea ce privește rata de răspuns obiectiv (RRO), SFP și supraviețuirea generală, este relevant din punct de vedere clinic și obținerea stabilizării leziunilor maligne cerebrale este foarte relevantă din punct de vedere clinic în categoria de pacienți analizată.

Incertitudinile cheie precizate de către experții scoțieni au fost:

- studiul 1001 este un studiu cu un singur braț și prin urmare nu sunt disponibile date comparative.

Mărima oricărui efect al tratamentului este necunoscută în absența unui grup de control.

- limitările cheie ale comparației indirecte ajustate au fost:
 - ✓ populațiile tratate cu chimioterapie sunt diferite de populația supusă testării cu lorlatinib, deoarece crizotinib a fost singurul TKI ALK anterior; există o lipsă a datelor privind utilizarea dublei chimioterapii pe bază de platină la pacienții tratați anterior cu un TKI ALK;
 - ✓ comparația indirectă ajustată a fost realizată în funcție de 4 factori și prin urmare este foarte probabil să existe o confuzie cauzată de factorii de prognostic neasociați și de modificare a efectului obținut;
 - ✓ liniile de tratament ulterior administrate pot crea confuzie privind valoarea supraviețuirii globale determinată.
- în absența randomizării și a caracterului orb, studiul 1001 prezintă un risc ridicat de eroare a rezultatelor obținute pentru toate criteriile de evaluare; interpretarea și detectarea posibilelor erori privind rezultatele obținute pentru parametrii reprezentați de calitatea vieții din perspectiva sănătății și profilul de siguranță aferent terapiei cu lorlatinib;
- a existat o rată ridicată a discordanței de până la 23% între valorile obținute pentru rata de răspuns obiectiv raportată de către Comitetul independent central și valorile raportate de către investigatorii studiului; Agenția Europeană a Medicamentului a menționat că este posibil ca aceste diferențe să compromită soliditatea dovezilor;
- mărimea eșantionului pentru subgrupul studiului 1001 relevant pentru indicația examinată a fost limitată (n=139). Subgrupul de pacienți cu progresia bolii după un tratament anterior cu TKI ALK non-crizotinib (EXP-3B) a fost foarte mic (n=28) și a reprezentat 20% dintre pacienții recrutați.

Experții scoțieni au subliniat faptul că există un grad de incertitudine privind aplicabilitatea rezultatelor obținute la populația scoțiană: aproximativ 38% dintre pacienți au fost asiatici, iar 4% dintre pacienții participanți prezentau un statut de performanță ECOG de 2, iar statutul de fumător nu a fost înregistrat.

În raportul tehnic publicat se menționează că Agenția Europeană a Medicamentului a condiționat acordarea autorizației de comercializare pentru medicamentul Lorviqua de efectuarea unui studiu prospectiv care să evalueze eficacitatea lorlatinibului ca terapie de linia a II-a administrată la pacienții a căror boală a progresat după terapia de primă linie cu alectinib sau ceritinib. Consorțiul Scoțian pentru Medicamente a considerat că această obligație a companiei ar clarifica unele aspecte importante considerate la momentul evaluării tehnice a fi incerte.

Rambursarea terapiei cu lorlatinib ar oferi pacienților o alternativă cu administrare orală față chimioterapia care se administrează intravenos (cisplatină/carboplatină + pemetrexed/docetaxel, sau monochimioterapie cu pemetrexed sau docetaxel). Experții clinicieni consultați de către Consorțiul Scoțian pentru Medicamente au considerat că lorlatinibul reprezintă un progres terapeutic, deoarece oferă o terapie țintită suplimentară și are o penetrare mai bună a SNC comparativ cu standardul de tratament reprezentat de chimioterapie.

În urma evaluării dovezilor clinice și economice prezentate de către companie coroborate cu opinia grupului de pacienți și clinicieni privind terapia cu lorlatinib, experții scoțieni au considerat că tehnologia medicală analizată îndeplinește criteriile prestabilite pentru terapiile destinate sfârșitului vieții și au recomandat rambursarea acestora pentru categoria de pacienți acoperită de indicația aprobată centralizat pentru Lorviqua.

Definiția terapiei destinată prelungirii sfârșitului vieții elaborată de către SMC este: „un medicament utilizat pentru tratarea unei afecțiuni într-o etapă care de obicei duce la deces în termen de trei ani, cu tratamente disponibile în prezent,,.

2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

Instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, respectiv Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, a publicat pe site-ul oficial raportul medicamentului Lorviqua cu indicația menționată la punctul 1.9, datat 29 august 2019 și având nr. A19-48. Experții germani au identificat 2 categorii de pacienți pentru care terapia cu lorlatinib este recomandată. Acestea au fost:

1. pacienți care sunt eligibili pentru terapia sistemică antineoplazică
2. pacienți care nu sunt eligibili pentru terapia sistemică antineoplazică

Medicamentele comparator pentru Lorviqua, corespunzător celor 2 situații descrise au fost:

1. pentru prima situație: terapiile de tipul inhibitori ALK alectinib și ceritinib sau asocieri de monochimioterapie
2. pentru a doua situație: cel mai bun tratament suportiv.

Au fost analizate rezultatele provenite din studiul clinic 1001.

În urma evaluării dovezilor prezentate de către aplicant, experții germani au apreciat că terapia cu lorlatinib **nu aduce niciun beneficiu suplimentar**, comparativ cu terapiile menționate.

În raportul publicat se menționează că existența unui beneficiu suplimentar va fi stabilit de către Comitetul Federal German.

2.5. ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Comitetul Federal Comun din Germania a publicat raportul de evaluare a medicamentului lorlatinib cu indicația de la punctul 1.9. Raportul datat 22 noiembrie 2019 prezintă aceleași concluzii privind beneficiul terapeutic adițional aferent medicamentului Lorviqua, ca cele prezentate în raportul IQWiG.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației solicitantului, medicamentul cu DC Loviqua indicat pentru „tratarea pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK) a căror boală a progresat după: • alectinib sau ceritinib ca primă terapie cu inhibitor tirozin-kinazic (TKI) al ALK; sau • crizotinib și cel puțin un alt ALK TKI,, este compensat în **20** state membre ale UE și Marea Britanie.

Detalii privind rambursarea medicamentului Lorviqua sunt prezentate în tabelul următor:

Tabel nr. 6. Statutul de rambursare al DCI Lorlatinibum

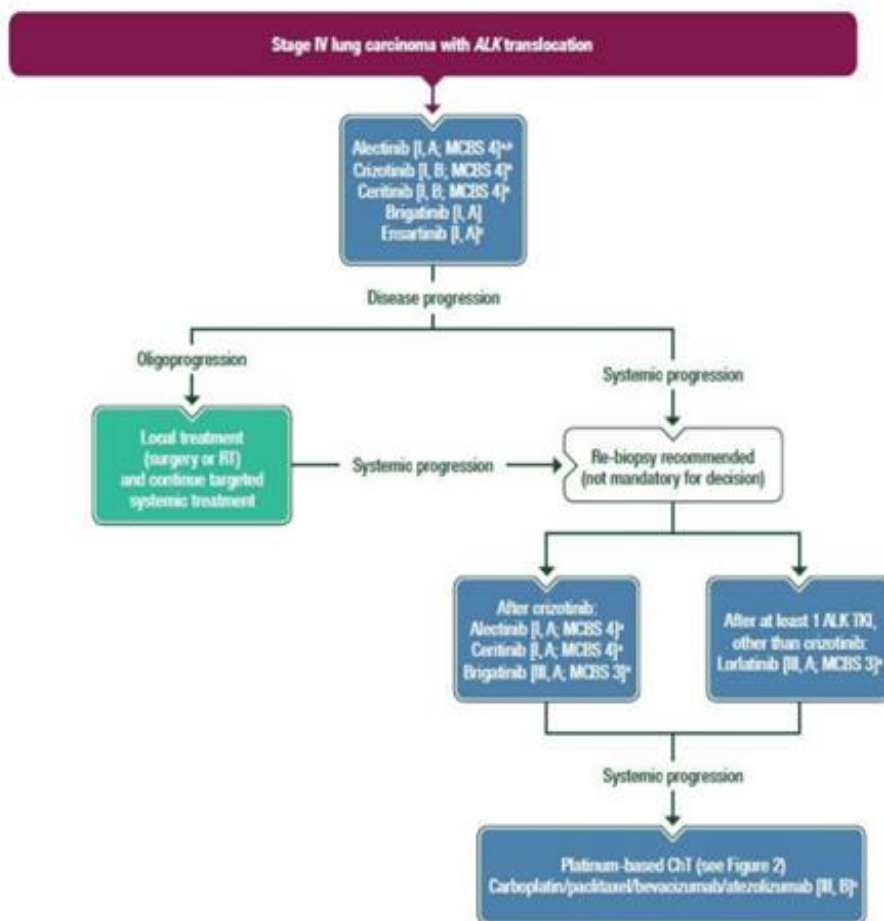
Țara	Compensare (da/nu)	Nivel de compensare	Condiții de prescriere (inclusiv restricții) (da/nu)	Protocol de prescriere
Austria	Da	100%	N/A	N/A
Belgia	Da	100%	N/A	N/A
Bulgaria				
Cipru	Da	100%	N/A	N/A

Croația	Da	100%	N/A	N/A
Republica Cehă	Da	100%	N/A	N/A
Danemarca	Da	100%	N/A	N/A
Estonia				
Finlanda	Da	100%	N/A	N/A
Franta	Da	100%	N/A	N/A
Germania	Da	100%	N/A	N/A
Grecia	Da	100%	N/A	N/A
Ungaria	Da	100%	N/A	N/A
Irlanda	Da	100%	N/A	N/A
Italia				
Letonia				
Lituania				
Luxemburg	Da	100%	N/A	N/A
Malta				
Regatul Unit	Da	100%	N/A	N/A
Olanda	Da	100%	N/A	N/A
Polonia	Da	100%	N/A	N/A
Portugalia	Da	100%	N/A	N/A
Slovacia	Da	100%	N/A	N/A
Slovenia				
Spania	Da	100%	N/A	N/A
Suedia	Da	100%	N/A	N/A

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Recomandările privind terapiile de linia a II-a, respectiv a III-a în cancerul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK) prevăzute în ghidul ESMO 2020 sunt prezentate în figura următoare.

Figura 2. Algoritm de tratament pentru stadiul IV al cancerului pulmonar cu translocăția ALK



*ESMO-MCBS v1.1 score for new therapy/indication approved by the EMA since 1 January 2016. The score has been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee.

Conform ghidului ESMO 2020, pentru pacienții a căror boală a progresat în urma administrării terapiei de generația a II-a ALK TKI, este recomandată terapia cu lorlatinib un inhibitor ALK de generație nouă [III, A].

În tabelele următoare sunt prezentate terapiile rambursate în România care sunt recomandate ca linia a II-a pentru tratarea pacienților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic a căror boală a progresat după alectinib ca primă terapie cu inhibitor tirozin-kinazic (TKI) al ALK.

Tabel nr. 7 Opțiuni terapeutice rambursate de linia a II-a în România

Linii de tratament	Medicamente
Linia I de tratament	Alectinib

Linia II de tratament rambursat	Crizotinibum
	Chimioterapie
Linia II de tratament nerambursat la data întocmirii acestui raport (în curs de evaluare)	Lorlatinibum

Precizăm că medicamentele cu DCI Docetaxelum, Cisplatinum, Crizotinibum și Alectinib sunt încadrate în „P3: Programul național de oncologie,, din Sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, parte a Secțiunii C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 17.05.2021. Cu excepția primelor 2 DCI, ultimele 2 DCI enumerate sunt notate cu „**1,, simbol corespunzător tratamentelor efectuate pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi. DCI Alectinib are în plus, alocat simbolul Ω specific terapiilor cu medicamentele care se efectuează în baza contractelor cost- volum încheiate.

Tabel nr. 8 Particularități ale terapiilor rambursate de linia a II-a în România

CRIZOTINIBUM (XALKORI)		DOCETAXELUM + CISPLATINUM
- Linia II de tratament rambursat, conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021		- Linia II de tratament rambursat, conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021
Indicație rambursată	Tratamentul adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat , tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK-pozitiv)	Docetaxelum: Docetaxel Accord este indicat, în asociere cu cisplatină, pentru tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, nerezecabil, avansat loco-regional sau metastazat, la pacienții care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune (conform RCP Docetaxel Accord 20 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, Docetaxel Accord 80 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, Docetaxel Accord 160 mg/8 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă). Cisplatinum: Cisplatina este indicată în tratamentul carcinomului pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat sau avansat (conform RCP Accord 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă).
Criterii de includere în tratament	• Diagnostic histopatologic de NSCLC ALK pozitiv sau ROS1 confirmat prin testul FISH și/sau imunohistochimic, efectuat printr-o testare validată. • Vârsta peste 18 ani • Indice al statusului de performanță ECOG 0-2 • Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță - funcții: medulară hematogenă, hepatică și renale adecvate	Medicamentele cu DCI Docetaxelum și Cisplatinum nu au protocol terapeutic, conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 și HG.720/2008 actualizat.

Criterii de excludere din tratament	• insuficiență hepatică severă • hipersensibilitate la crizotinib sau la oricare dintre excipienți	
Contraindicații prevăzute în RCP	1) Hipersensibilitate la crizotinib sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. 2) Insuficiență hepatică severă Docetaxelum: 1) Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 2) Pacienți care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500/mm³ 3) Pacienți cu insuficiență hepatică severă 4) Când sunt utilizate și alte medicamente în asocieri cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicațiile acestora. Cisplatinum: Cisplatina este contraindicată la pacienții: 1) cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1; 2) cu afecțiune renală pre-existentă*; 3) cu stări de deshidratare (hidratarea anterioară și ulterioară este necesară pentru a preveni insuficiența renală gravă); 4) cu mielosupresie; 5) cu insuficiență auditivă pre-existentă*; 6) cu neuropatii determinate de cisplatină 7) care alăptează 8) în asocieri cu vaccinuri cu virusuri vii, inclusiv vaccinul pentru febra galbenă 9) în combinație cu fenitoina administrată profilactic * Deoarece cisplatina este nefrotoxică și neurotoxică (în special ototoxică). Aceste toxicități pot fi cumulative pe fondul unor tulburări de acest tip pre-existente.	
Excipienți menționați la pct. 6.1 din RCP	<u>Conținutul capsulei</u> Dioxid de siliciu coloidal anhidru Celuloză microcristalină Hidrogenofosfat de calciu anhidru Amidonglicolat de sodiu (Tip A) Stearat de magneziu	<u>Învelișul capsulei</u> Gelatină Dioxid de titan (E171) Oxid roșu de fer (E172) Cerneală pentru inscripționare Șelac Propilenglicol Hidroxid de potasiu Oxid negru de fer (E172) Docetaxelum: Polisorbitat 80 Etanol anhidru Acid citric anhidru Cisplatinum: Clorură de sodiu Hidroxid de sodiu 0,1N (pentru ajustarea pH-ului) Acid clorhidric 37% (pentru ajustarea pH-ului) Apă pentru preparate injectabile

Amintim că la momentul redactării acestui raport, terapia cu DCI Ceritinibum nu este rambursată ca terapie de linia I pentru pacienții cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), conform prevederilor O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021.



Având în vedere aspectele prezentate în cele 2 tabele, apreciem existența următoarelor categorii populaționale:

1. pacienți care nu sunt eligibili pentru terapia de linia II-a cu crizotinib, dar care sunt eligibili pentru chimioterapie;
2. pacienți care nu sunt eligibili pentru chimioterapia cu săruri de platină de linia a II-a, dar care sunt eligibili pentru terapia cu crizotinib.

Prin urmare, pentru pacienții din prima categorie, lorlatinibul este singura alternativă terapeutică raportată la chimioterapie, iar pentru pacienții din cea de-a doua categorie, lorlatinibul este singura alternativă terapeutică raportată la crizotinib.

În contextul prezentat și având în vedere prevederile O.M.S nr. 861/2014 actualizat cu ultima completare din data de 31.07.2020, chimioterapia nu este comparator pentru lorlatinib, iar crizotinibul nu este comparator pentru lorlatinib.

În tabelele următoare sunt prezentate terapiile rambursate în România care sunt recomandate ca linia a III-a pentru tratarea pacienților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic a căror boală a progresat după crizotinib și cel puțin un alt ALK TKI.

Tabel nr. 9. Opțiuni terapeutice de linia I, II și III-a rambursate în România (varianta 1)

Linii de tratament	Medicamente
Linia I de tratament	Crizotinibum
Linia II de tratament rambursat	Alectinib
	Chimioterapie
Linia III de tratament nerambursat la data întocmirii acestui raport (în curs de evaluare)	Lorlatinibum

Tabel nr. 10. Opțiuni terapeutice de linia I, II și III-a rambursate în România (varianta 2)

Linii de tratament	Medicamente
Linia I de tratament	Crizotinibum
Linia II de tratament rambursat	Ceritinibum
	Chimioterapie
Linia III de tratament nerambursat la data întocmirii acestui raport (în curs de evaluare)	Lorlatinibum

Dintre medicamentele din clasa ALK-TKI aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK) a căror boală a progresat după crizotinib fac parte următoarele: ceritinib, alectinib, brigatinib și lorlatinib. La data redactării acestui raport, în România, doar ceritinibul și alectinibul sunt rambursate.

Tabel 11: Particularitățile terapilor de linia a III-a rambursate (varianta 1)

CERITINIBUM (Zykadia) - Linia III de tratament rambursat, conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021		DOCETAXELUM + CISPLATINUM - Linia III de tratament rambursat, conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021
Indicație rambursată	Ceritinib în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule non- mici, în stadiu avansat (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), tratați anterior cu crizotinib.	Docetaxelum: Docetaxel Accord este indicat, în asociere cu cisplatină, pentru tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, nerezecabil, avansat loco-regional sau metastazat, la pacienții care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune (conform RCP Docetaxel Accord 20 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, Docetaxel Accord 80 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, Docetaxel Accord 160 mg/8 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă). Cisplatinum: Cisplatina este indicată în tratamentul carcinomului pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat sau avansat (conform RCP Accord 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă).
Criterii de includere în tratament	• Vârsta peste 18 ani • Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1 sau 2 • Diagnostic histologic de carcinom fără celulă mică al plămânului, aflat în stadiu evolutiv metastatic. • Rearanjamente ale genei ALK demonstrate prin test acreditat efectuat la un laborator cu experiență • Tratament anterior cu crizotinib pentru boala metastatică • Este permisă utilizarea anterioară a chimioterapiei antineoplazice (dar nu obligatorie!)	Medicamentele cu DCI Docetaxelum și Cisplatinum nu au protocol terapeutic, conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 și HG.720/2008 actualizat.
Criterii de excludere din tratament	• Insuficiență hepatică moderată sau severă • Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți • Absența rearanjamentelor genei ALK	
Contraindicații prevăzute în RCP	Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1	Docetaxelum: 1) Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 2) Pacienți care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500/mm³ 3) Pacienți cu insuficiență hepatică severă 4) Când sunt utilizate și alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicațiile acestora. Cisplatinum: Cisplatina este contraindicată la pacienții:

			1) cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1; 2) cu afecțiune renală pre-existentă*; 3) cu stări de deshidratare (hidratarea anterioară și ulterioară este necesară pentru a preveni insuficiența renală gravă); 4) cu mielosupresie; 5) cu insuficiență auditivă pre-existentă*; 6) cu neuropatii determinate de cisplatină 7) care alăptează 8) în asociere cu vaccinuri cu virusuri vii, inclusiv vaccinul pentru febra galbenă 9) în combinație cu fenitoina administrată profilactic * Deoarece cisplatina este nefrotoxică și neurotoxică (în special ototoxică). Aceste toxicități pot fi cumulative pe fondul unor tulburări de acest tip pre-existente.
Excipienți menționați la pct. 6.1 din RCP	<u>Conținutul capsulei:</u> Celuloză microcristalină Hidroxiopropilceluloză de joasă substituție Amidon glicolat de sodiu (tip A) Stearat de magneziu Siliciu coloidal anhidru	<u>Învelișul capsulei:</u> Gelatină Indigotină (E132) Dioxid de titan (E171) <u>Cerneală de inscripționare:</u> Lac Shellac 45% (albit, fără ceară) Oxid negru de fer (E172) Propilenglicol Hidroxid de amoniu 28%	Docetaxelum: Polisorbata 80 Etanol anhidru Acid citric anhidru Cisplatinum: Clorură de sodiu Hidroxid de sodiu 0,1N (pentru ajustarea pH-ului) Acid clorhidric 37% (pentru ajustarea pH-ului) Apă pentru preparate injectabile

Tabel 11: Particularitățile terapiilor de linia a III-a rambursate (varianta 2)

Alectinib (Alecensa) - Linia III de tratament rambursat, conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021		DOCETAXELUM + CISPLATINUM - Linia III de tratament rambursat, conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021
Indicație rambursată	Alectinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib.	Docetaxelum: Docetaxel Accord este indicat, în asociere cu cisplatină, pentru tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, nerezecabil, avansat loco-regional sau metastazat, la pacienții care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune (conform RCP Docetaxel Accord 20 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, Docetaxel Accord 80 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, Docetaxel Accord 160 mg/8 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă). Cisplatinum: Cisplatina este indicată în tratamentul carcinomului pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat sau avansat (conform RCP Accord 1 mg/ml

			concentrat pentru soluție perfuzabilă).
Criterii de includere în tratament	- vârsta ≥ 18 ani, - neoplasm bronho-pulmonar altul decât cu celule mici, confirmat histopatologic, cu mutație ALK pozitivă, stadiul III B sau IV. - status de performanță ECOG - 0, 1 sau 2 - funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant)		Medicamentele cu DCI Docetaxelum și Cisplatinum nu au protocol terapeutic, conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 și HG.720/2008 actualizat.
Criterii de excludere din tratament	- pacienții cu status de performanță > 2 - hipersensibilitate la substanța de bază sau excipienți		
Contraindicații prevăzute în RCP	Hipersensibilitate la alectinib sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.		Docetaxelum: 1) Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 2) Pacienți care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile $< 1500/\text{mm}^3$ 3) Pacienți cu insuficiență hepatică severă 4) Când sunt utilizate și alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicațiile acestora. Cisplatinum: Cisplatina este contraindicată la pacienții: 1) cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1; 2) cu afecțiune renală pre-existentă*; 3) cu stări de deshidratare (hidratarea anterioară și ulterioară este necesară pentru a preveni insuficiența renală gravă); 4) cu mielosupresie; 5) cu insuficiență auditivă pre-existentă*; 6) cu neuropatii determinate de cisplatină 7) care alăptează 8) în asociere cu vaccinuri cu virusuri vii, inclusiv vaccinul pentru febra galbenă 9) în combinație cu fenitoina administrată profilactic * Deoarece cisplatina este nefrotică și neurotoxică (în special ototoxică). Aceste toxicități pot fi cumulative pe fondul unor tulburări de acest tip pre-existente.
Excipienți menționați la pct. 6.1 din RCP	<u>Conținutul capsulei:</u> Lactoză monohidrat Hidroxipropilceluloză Laurilsulfat de sodiu Stearat de magneziu Carmeloză calcică	<u>Învelișul capsulei:</u> Hipromeloză Caragenan Clorură de potasiu Dioxid de titan (E171) Amidon de porumb Ceară de carnauba	Docetaxelum: Polisorbit 80 Etanol anhidru Acid citric anhidru Cisplatinum: Clorură de sodiu Hidroxid de sodiu 0,1N (pentru ajustarea pH-



		<u>Cerneala de inscripționare:</u> Oxid roșu de fer (E172) Oxid galben de fer (E172) Lac de aluminiu indigo carmin (E132) Ceară de carnauba Șelac alb Gliceril monooleat	ului) Acid clorhidric 37% (pentru ajustarea pH-ului) Apă pentru preparate injectabile
--	--	--	---

Având în vedere cele mai sus menționate, în tratamentul NSCLC avansat, ALK pozitiv, în România este rambursat Crizotinib linia a 2-a, conform OMS 564/499/2021 „**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 167, cod (L01XE16): DCI CRIZOTINIBUM** – [...] 2. *Tratamentul adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK-pozitiv).* Prin urmare, Lorlatinib nu poate fi considerat singură alternativă terapeutică pentru linia a 2-a de tratament, având ca și comparator relevant Crizotinibum „care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat”.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Având în vedere concluziile experților NICE rezultate în urma evaluării lorlatinibului, precizate în raportul publicat pe site-ul instituției din Regatul Unit și descrise succint la punctul 2.2., considerăm că acest criteriu de evaluare este îndeplinit.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

- a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**
- b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni**

Având în vedere concluziile experților NICE rezultate în urma evaluării lorlatinibului, precizate în raportul publicat pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Regatul Unit și descrise succint la punctul 2.2., considerăm că acest criteriu de evaluare este îndeplinit.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet, disponibile prin accesarea următorului link:
„ <http://www.orphadata.org/cgi-bin/ORPHAnomenclature.html> „, cancerul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK) nu reprezintă o boală rară.



5. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS –Beneficiu terapeutic scăzut	7
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC)	15
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Statutul de compensare a DCI Lorlatinibum în statele membre ale UE: 20 state membre ale UE și Marea Britanie rambursează acest medicament	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI ornicee cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru ornic evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI ornicee cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează ornice de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și ornice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	0
TOTAL	67 de puncte

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Lorlatinibum** **întrunește punctajul de includere condiționată în Lista** care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate pentru indicația „Tratarea pacienților adulți cu



cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK) a căror boală a progresat după crizotinib și cel puțin un alt ALK TKI,,.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului de prescriere pentru medicamentul cu DCI Lorlatinibum pentru indicația:
„Tratarea pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK) a căror boală a progresat după crizotinib și cel puțin un alt ALK TKI,,.

Raport finalizat la data de 24.07.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU