



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LORLATINIBUM

INDICAȚIE: 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), netratați anterior cu un inhibitor al ALK

Data depunerii dosarului

22.12.2022

Numărul dosarului

19078

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin adăugarea unei noi linii de tratament





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	25 mg	100 mg
Calea de administrare	orală	
Mărimea ambalajului	cutie cu 9 blist. OPA/Al/PVC-Al x 10 compr. film.	cutie cu 3 blist. OPA/Al/PVC-Al x 10 compr. film.

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022, actualizat, pentru Lorviqua 25 mg, 100 mg comprimate filmate

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

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Lorviqua 25 mg, 100 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), netratați anterior cu un inhibitor al ALK	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.

1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea *Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare*, medicamentul cu DCI **Lorlatinibum** este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, **P3: Programul național de oncologie**, poziția 161. Medicamentul este notat cu "***1Ω", tratament ce se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi, care se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate (2).

În O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021, protocolul aferent DCI Blinatumomabum este următorul 3:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 309 cod (L01XE44): DCI LORLATINIBUM^{*}

^{*}) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

I. Indicație (face obiectul unui contract cost volum):

Lorlatinib monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), a căror boala a progresat fie după crizotinib și cel puțin un alt ALK TKI, fie după alectinib sau ceritinib (administrat ca prima linie de tratament).

II. Criterii de includere:



- Pacienți diagnosticați cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, pozitivi pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK). Evaluarea pentru depistarea NSCLC pozitiv pentru ALK trebuie efectuată de laboratoare cu competență demonstrată în tehnologia specifică utilizată.

- Pacienți diagnosticați în stadii avansate: boala avansată loco-regional (inoperabilă), recidiva loco-regionala (inoperabilă), boala metastazată.

- Vârsta > 18 ani

- ECOG 0-2

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, enzalutamidă, mitotan, fenitoină, sunătoare, etc) poate reduce concentrațiile plasmatice de lorlatinib.

- Sarcina, alăptare

IV. Tratament și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 100 mg lorlatinib, administrată pe cale orală, o dată pe zi.

Pacienții trebuie încurajați să își administreze doza de lorlatinib la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi (comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate sau divizate înaintea înghițirii). Niciun comprimat nu trebuie ingerat dacă este sfărâmat, crăpat sau dacă nu este intact.

Durata tratamentului

Tratamentul cu lorlatinib trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Doze întârziate sau omise

Dacă se omite o doză de Lorviqua, aceasta trebuie administrată de îndată ce pacientul își aduce aminte, cu excepția cazului în care acest lucru se întâmplă cu mai puțin de 4 ore înainte de următoarea doză, caz în care pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Pacienții nu trebuie să ia 2 doze odată pentru a compensa doza omisă.

Modificări ale dozei

Poate fi necesară întreruperea administrării sau reducerea dozei, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuale. Nivelurile de reducere a dozei de lorlatinib sunt rezumate mai jos:

- Prima reducere a dozei: 75 mg cu administrare pe cale orală, o dată pe zi

- A doua reducere a dozei: 50 mg cu administrare pe cale orală, o dată pe zi Administrarea lorlatinib trebuie oprită definitiv în cazul în care pacientul nu poate tolera doza de 50 mg administrată pe cale orală, o dată pe zi.



V. Monitorizarea tratamentului:

În afara de monitorizarea de rutina necesară în cursul unui tratament specific pentru o afecțiune oncologică în stadiu avansat (**hematologie, biochimie de rutina, evaluare imagistica, etc**), sunt câteva investigații, care trebuie efectuate specific pentru monitorizarea tratamentului cu lorlatinib, datorita riscului de apariție a unor efecte secundare specifice:

- Profilul lipidic
- Amilaza/ lipaza
- Glicemia
- EKG
- Ecografia cordului cu evaluarea FEVS
- Monitorizarea constantă a tensiunii arteriale

Recomandarea este ca acestea sa fie efectuate la intervale cât mai mici, apreciate ca fiind **optime de către medicul curant** (de exemplu: monitorizarea TA - la fiecare vizita medicala dar și acasă, analizele de sânge - lunar, EKG - la 1 - 3 luni, ecografia cordului la 3 - 6 luni, etc).

Pentru aprecierea răspunsului la tratament este necesara evaluarea imagistica performantă (de obicei prin ex CT), efectuata la intervale de 2 - 4 luni.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia bolii fără beneficiu clinic evident
- Deteriorare simptomatica
- Toxicitate inacceptabila
- Dorința pacientului

VII. Prescriptori: medici în specialitatea Oncologie Medicală.

2. PRECIZARI DETM

Reprezentantul deținătorului de autorizației de punere pe piață Pfizer Europe MA EEIG, Belgia, a solicitat evaluarea documentatiei depuse privind adăugarea unei noi linii de tratament pentru medicamentul Lorviqua, (DCI lorlatinibum), inclus în cadrul Listei cu DCI ale medicamentelor cu procent de compensare 100% - în cadrul Sectiunii C2, Programul National de Oncologie - de care beneficiază asigurații în sistemul de asigurări de sănătate, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală în sistemul de asigurări sociale de sănătate (HG720/2008), conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 1 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Conform **deciziei Agenției Europene a Medicamentului**, în 2022 a fost aprobată indicația: 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), netratați anterior cu un inhibitor al ALK”.

3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1. la OMS 861/20146.

3.1. Creare adresabilitate pacienți

Crearea adresabilității pentru pacienții în ceea ce privește tratamentul cu *Lorviqua (lorlatinibum)*, 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), netratați anterior cu un inhibitor al ALK.

Studiile citate în literatura de specialitate confirmă faptul că pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat ALK-pozitiv tratați cu terapii țintă au ca efect o îmbunătățire a supraviețuirii. Totuși, emergența mutațiilor de rezistență și penetranța limitată la nivel cerebral reprezintă provocări terapeutice.

Cancerul pulmonar este cel mai frecvent tip de cancer din lume (excluzând cancerul de piele non-melanom). În 2018, cancerul pulmonar a fost cea mai frecventă cauză de mortalitate rezultată în urma cancerului, cauzând 1,76 milioane de decese la nivel global (18,4% dintre decesele cauzate de cancer) [1]. Conform GLOBOCAN 2020, în România se înregistrează anual peste 12 000 de cazuri noi de cancer pulmonar [2] și 75% din cazuri sunt diagnosticate în stadiu inoperabil [3].

Cancerul pulmonar poate fi: cu celule mici (SCLC) sau fără celule mici (NSCLC). Aproximativ 85% dintre cancerurile pulmonare sunt fără celule mici (NSCLC). Este cel mai frecvent tip de cancer întâlnit la bărbați (1,4 milioane de cazuri). La femei, ratele de incidență sunt în general mai scăzute; totuși, la nivel global, cancerul pulmonar reprezintă cauza principală de deces la femeile din regiunile dezvoltate (240.670 decese pe an) [4].

Cei mai mulți pacienți cu NSCLC se află în stadiu avansat, incurabil la diagnosticare. Între 2008 și 2014, 57% dintre cazurile de NSCLC au fost diagnosticate în stadii avansate și 16% au fost diagnosticate în stadiu localizat. Cancerul pulmonar este adesea asimptomatic și manifestarea clinică se instalează în stadiul avansat al bolii [5].

Gena de fuziune ALK (EML4-ALK) este o țintă exclusiv tumorală, fiind un determinant direct al genezei tumorale. Fuziunea genică EML4-ALK este nouă în NSCLC, deși alterări ale ALK au fost identificate în limfoame anaplastice cu celule mari [6], tumori miofibroblastice inflamatorii [7] și neuroblastoame [8]. În acest moment, se estimează că până la 5% dintre tumorile NSCLC la nivel global sunt ALK-pozitive [9].



NSCLC avansat reprezintă o povară majoră. Simptomele precum durerea, dispneea și tusea au un impact negativ semnificativ asupra calității vieții pacienților [10]. De asemenea, metastazele cerebrale sunt asociate în general cu o rată de supraviețuire redusă, o calitate scăzută a vieții și o povară economică crescută [11].

Sistemul nervos central a fost locul de progresie al bolii la 70% dintre pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici avansat ALK-pozitiv cu metastaze cerebrale de la început și la 20% dintre pacienții fără metastaze cerebrale de la început [12]. Pacienții care au metastaze cerebrale de la început prezintă o deteriorare semnificativă de-a lungul timpului în domeniile de funcționalitate socială, emoțională, cognitivă și fizică, subliniind nevoia nesatisfăcută de a urma un tratament eficient [13]. Valoarea mediană a timpului de supraviețuire a pacienților cu metastaze cerebrale este de 7 luni de la inițierea tratamentului [14], iar gradul de utilizare și costurile asistenței medicale au fost raportate ca fiind substanțial în creștere după stabilirea diagnosticului [15].

Inhibitorii ALK au demonstrat constant superioritatea terapiei țintite față de chimioterapie în tratamentul pacienților cu NSCLC metastatic ALK-pozitiv [16] [17]

Lorlatinib este un inhibitor ALK de generația a III-a indicat în tratamentul pacienților cu NSCLC avansat ALK-pozitiv netratati anterior. Medicamentul a demonstrat activitate in vitro împotriva formelor mutante multiple ale enzimei ALK [18].

Pe baza unei meta-analize de rețea, Lorviqua a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistic în rata de supraviețuire fără progresia bolii, în timpul până la progresia intracraniană, în rata răspunsului obiectiv, în rata răspunsului obiectiv la nivel intracranian și în durata răspunsului comparativ cu crizotinib și alți inhibitori de ALK (alectinib și brigatinib).

Studiul clinic CROWN (Studiul B7461006) este un studiu de fază 3 în desfășurare, multinațional, în regim deschis, randomizat, al monoterapiei cu Lorviqua versus monoterapia cu crizotinib în tratamentul de primă linie la pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici avansat ALK-pozitiv [19]. Obiectivul principal a fost determinarea supraviețuirii fără progresia bolii pe baza unei evaluări efectuate prin analiză centrală, independentă, oarbă (BICR) [20]. Obiectivele secundare au inclus supraviețuirea în general, rata răspunsului obiectiv, timpul de progresie la nivel intracranian, rata răspunsului la nivel intracranian, durata răspunsului, durata răspunsului la nivel intracranian și timpul până la răspunsul tumoral [20].

- Lorviqua este superioară crizotinibului în prelungirea supraviețuirii fără progresia bolii, demonstrând o reducere de 72% a riscului de progresie sau deces comparativ cu crizotinib [20]. Procentul pacienților în viața fără progresia bolii la 36 luni a fost de 63.5% în brațul Lorviqua și de 18.9% în brațul crizotinib [21];

- Lorviqua prelungeste semnificativ timpul de progresie intracraniană comparativ cu crizotinib. În populația generală, Lorviqua a demonstrat o reducere de 93% a riscului de progresie intracraniană evaluat BICR (rata de risc 0,07: 95% ÎI, de la 0,0326 la 0,170, $P < 0,0001$) [20]. Pacienții în brațul Lorviqua au avut o rata a

incidenței cumulative de progresie la nivelul SNC mai mică comparativ cu crizotinib, cu ajustarea riscului competitiv al progresiei în afara SNC și deces (rata de risc 0,06 95% ÎI, de la 0,022 la 0,182, $P < 0,0001$) [22].

- Deși datele sunt preliminare, Lorviqua indică o tendință pozitivă (neseemnificativă din punct de vedere statistic) în privința îmbunătățirii supraviețuirii generale comparativ cu crizotinib. Valoarea mediană a duratei de urmărire a fost 20 luni în brațul Lorviqua și de 19,8 luni în brațul crizotinib; valoarea mediană a supraviețuirii generale nu a fost atinsă în niciunul dintre brațele de tratament [22].

- Lorviqua are un răspuns obiectiv mai mare comparativ cu crizotinib. Datele au arătat că au arătat că 113 pacienți în brațul Lorviqua au dobândit un răspuns obiectiv, comparativ cu 85 pacienți în brațul crizotinib, conform evaluării BICR [20].

- În ceea ce privește rata răspunsului obiectiv la nivel intracranian, dintre cei 38 pacienți cu metastaze cerebrale de la început în brațul Lorviqua, 25 pacienți (66%) au prezentat un răspuns la nivel intracranian obiectiv comparativ cu 8 din 40 (20,0%) în brațul crizotinib [20]. Dintre cei 17 pacienți cu cel puțin o metastază cerebrală măsurabilă de la început în brațul Lorviqua, 14 pacienți (82%) au prezentat un răspuns la nivel intracranian obiectiv, comparativ cu 3 din 13 pacienți (23%) în brațul crizotinib. Răspunsurile complete intracraniene au fost obținute de 12 pacienți (71%) în brațul Lorviqua și 1 pacient (8%) în brațul crizotinib [20].

- Proporția pacienților cu o durată de răspuns \geq cu 12 luni a fost de 69,9% în brațul Lorviqua și de 27,1% în brațul crizotinib [22].

- La pacienții cu un răspuns complet sau parțial confirmat evaluat ROIC (113 în brațul Lorviqua; 85 în brațul crizotinib), valoarea mediană a duratei de răspuns tumoral a fost 1,8 luni în ambele brațe de tratament [20].

Lorlatinib este în general tolerabil și efectele adverse pot fi controlate prin reducerea dozei, oprirea temporară și/sau terapia medicală standard de susținere, la nevoie. Întreruperea permanentă a tratamentului din cauza efectelor adverse a fost scăzută în studiul CROWN.

Lorviqua a înregistrat, de asemenea, o rata de supraviețuire fără progresia bolii superioară altor inhibitori de ALK (incluzând alectinib) sau chimioterapiei [23] [24]. La pacienții cu metastaze cerebrale, trei studii demonstrează o mai bună rata de supraviețuire fără progresia bolii la pacienții tratați cu Lorviqua [23] [25].

În concluzie, datele prezentate susțin creșterea adresabilității Lorviqua pentru tratamentul de prima linie al pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar avansat decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor ALK.

3.2. Nivel de compensare similar

În prezent, DCI Lorlatinibum este menționat în *Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, inclus în sublista C, la SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, la poziția 161.

3.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Conform declarației solicitantului, medicamentul cu DC Loviqua „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), netratați anterior cu un inhibitor al ALK,, este compensat în 22 state membre ale UE și Marea Britanie. Acestea sunt: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Croația, Republica Ceha, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.

4. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Lorlatinibum** „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), netratați anterior cu un inhibitor al ALK, întrunește criteriile de emiteră a deciziei pentru **adăugare** 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.

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a medicamentului cu DCI Lorlatinibum pentru indicația: „**Loviqua 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), netratați anterior cu un inhibitor al ALK,,**

REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. WHO, "Global cancer observatory," September 2018.
2. "Globocan 2020," [Online]. Available: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/642-romania-factsheets.pdf>.
3. "Ghid pentru managementul clinic al cancerului pulmonar, Partea I – DIAGNOSTIC ȘI STADIALIZARE," 2015.
4. E. M. L. F. C. M. M. L. P. M. e. a. Ferlay J, "Global cancer observatory: cancer today," 2018.



5. NIH, "Non-small cell lung cancer treatment (PDQ)-health professional version," National Institutes of Health, February 2017.
6. K. M. V. M. e. a. Morris SW, " Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene," Science, 1995, pp. 267(5196):316-7.
7. H. J. F. C. Coffin CM, "Inflammatory myofibroblastic tumor: comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression," Am J Surg Pathol., 2007, pp. 31(4):509-20.
8. T. J. C. Y. e. a. Chen Y, "Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma," Nature, 2008, pp. 455(7215):971-4.
9. M. J. Gerber DE, "ALK inhibition for non-small cell lung cancer: from discovery to therapy in record time," 2010, pp. 18(6):548-51.
10. T. H. N. V. e. a. Brown J, "Assessment of quality of life in the supportive care setting of the Big Lung Trial in non-small-cell lung cancer," 2005, pp. 23(30):7417-27.
11. B. C. M. V. Peters S, "The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer," 2016, pp. 45:139-62.
12. C. D. e. al., " Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases," 2015, pp. 33(17):1881-8.
13. W. W. R. A. Walker MS, "Ef fect of brain metastasis on patient-reported outcomes in advanced NSCLC treated in real-world community oncology settings," 2018, pp. 19(2):139-47.
14. S. P. e. al., "Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases," 2012, pp. 30(4):419-25.
15. G. A. e. al., "Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer," 2015, pp. 18(4):312-22.
16. C. D. e. al., "Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases," 2015, pp. 33(17):1881-8.
17. M. T. e. al., "Overall survival (OS) for first line crizotinib versus chemotherapy in ALK+ lung cancer: updated results from PROFILE 1014," 2017.
18. European Comission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Lorviqua 25 mg, 100 mg comprimate filmate, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220404154910/anx_154910_ro.pdf , accesat aprilie 2023;
19. Clinical trials NCT03052608, "A study of lorlatinib versus crizotinib in first line treatment of patients with ALK-positive NSCLC," October 2020.
20. S. A. e. al., "First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer," 2020, pp. 383(21):2018-29.
21. S. BJ, "Updated ef ficacy and safety from the phase 3 CROWN study of first-line lorlatinib vs crizotinib," in Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, New Orleans, LA, 2022.
22. Pfizer data on file, "Interim clinical study report: protocol B7461006," October 2020.
23. A. K. e. al., "Comparative ef ficacy and safety of lorlatinib and alectinib for ALK-rearrangement positive advanced non-small cell lung cancer in Asian and non-Asian patients: a systematic review and network meta-analysis".
24. C. C. e. al., "Systematic review and network meta-analysis of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors for treatment naïve ALK-positive lung cancer," 2021.
25. W. L. e. al., "Comparison of lorlatinib, alectinib and brigatinib in ALK inhibitor-naïve/untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer," 2021.
26. **HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 406/25.03.2022 Publicată în M.Of. Nr. 294/25.03.2022;**
27. **ORDIN emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;**
28. **European Medicines Agency. Loviqua EPAR** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lorviqua>, accesat aprilie 2023;



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

29.32. **ORDIN Nr. 861*)** din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile commune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.

Raport finalizat la data de 02.05.2023



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