

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Lorviqua 25 mg filmtabletta, 90x** és **Lorviqua 100 mg filmtabletta, 30x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul. A kérelem a nevezett termék **tételes elszámolás** keretében történő finanszírozását kéri a következő, meglévő indikációs ponton:

8/a8

„Anaplasticus lymphoma-kináz (ALK)-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) kezelésére, a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján.”

A készítmény hatóanyaga, az **L01ED05 (L01XE44)** ATC-kódú **lorlatinib** jelenleg nem támogatott.

A **Lorviqua** készítmény **alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat** a következő:

„A Lorviqua monoterápiás kezelés formájában anaplasztikus limfómakináz- (ALK) pozitív, előrehaladott nem kissejtes tüdőcarcinomában (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiket korábban még nem kezeltek ALK-inhibitorral.

A Lorviqua monoterápiás kezelés formájában ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknek a betegsége rosszabbodott:

- alektinib vagy ceritinib, mint első ALK-tirozinkináz-gátló (tyrosine kinase inhibitor, TKI) terápia után; vagy*
- krizotinib és legalább egy másik ALK TKI után.”*

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Előzetesen kezelésben nem részesült ALK pozitív NSCLC-ben szenvedő betegek	lorlatinib	alektinib (krizotinib szcenárióelemzés keretében)	PFS, OS

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megjelölt indikációban elérhető terápiás alternatíva a tirozinkináz gátló hatóanyagok közé tartozó:

- alektinib
- brigatinib
- lorlatinib
- ceritinib
- krizotinib

Irányelvi ajánlások:

Az ESMO 2020-ban frissített, a NSCLC diagnosztizálásáról és kezeléséről szóló irányelvében a lehetséges elsővonalas TKI kezelések között szerepel a lorlatinib, ugyanakkor a publikáláskor még nem rendelkezett EMA javalattal az indikációban.

A legfrissebb NCCN ajánlás (3.2022) az ALK pozitív előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC kezelésére elsővonalas kezelésként javasolja a lorlatinib hatóanyagot.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg a krizotinib és alektinib hatóanyagok támogatottak.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében az alektinib kezelés a komparátor terápia. Szenárió elemzés keretén belül bemutatta a krizotinibbel szembeni költséghatékonyságot.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia nem kuratív, a betegség tüneteit csökkentő, a progressziót lassító hatással rendelkezik a terápia.

A korábban metasztatikus betegségüket szisztémásan nem kezelt, ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek bevonásával végzett CROWN vizsgálatban vetették össze a lorlatinib hatásosságát a krizotinibbel. Nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrollos, multicentrikus vizsgálatban 296 (lorlatinib 149 vs. 147) beteget CNS metasztázis és etnikai hovatartozás alapján történő rétegzést követően 1:1 arányban randomizálták a napi egyszer 100 mg lorlatinib vagy a napi kétszer 250 mg krizotinib kezelésre, melyet a betegség progrediálásáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitás kialakulásáig folytattak. Elsődleges

hatásossági végpont PFS volt (RECIST1.1), továbbá értékelték a OS-t, a vizsgálók szerinti PFS-t, a másodlagos PFS-t, intracranialis PFS-t, DR-t.

- mPFS: NE (95% CI: NE; NE) vs. 9,3 (95% CI: 7,6; 11,1) hónap, (HR: 0,28; 95% CI: 0,19; 0,41; $P < 0,0001$)
- CNS progressziómentes betegek aránya 12. hónapban: 96% (95% CI: 91; 98) vs. 60% (95% CI: 49; 69) (HR: 0,07; 95% CI: 0,03; 0,17)
- mOS: NE (95% CI: NE; NE) vs. NE (95% CI: NE; NE) hónap, (HR: 0,72; 95% CI: 0,41; 1,25)
- ORR: 76% (95% CI: 27; 43) vs. 58% (95% CI: 49; 66)

Bármilyen fokozatú nemkívánatos hatás gyakrabban fordult elő a vizsgálati karon (hypercholesteriaemia 70% vs. 4%; hypertriglyceriaemia 64% vs 6%; ödéma 55% vs. 39%, súlygyarapodás 38% vs. 13%; peripherialis neuropathia 34% vs 15%, kognitív zavar 21% vs. 6%; anaemia 19% vs. 8%, magas vérnyomás 18% vs. 2%; hangulatzavar 16% vs. 5%; hyperlipidaemia 11% vs. 0%), hasmenés, hányinger, látási zavar, hányás, emelkedett májenzim, fáradtság, székrekedés, csökkent étvágy, bradycardia a kontroll karon fordult elő gyakrabban. Súlyos mellékhatások, fatális nemkívánatos események, a dózis csökkentéséhez vagy a terápia megszakításához vezető események aránya hasonló volt a kezelési karok között.

4.2. Relatív hatásosság

A kérelmezett indikációban a krizotinibbel szemben végzett direkt összehasonlító klinikai vizsgálat (CROWN) eredményei állnak rendelkezésre.

Az alektinib hatóanyaggal szembeni relatív hatásosság megítélésére szisztematikus irodalomkutatást követő hálózatos metaanalízis eredményeit mutatta be a Kérelmező, mivel jelenleg direkt összehasonlító vizsgálatból származó adatok nem állnak rendelkezésre. A CROWN vizsgálat eredményei mellett a hálózatos metaanalízisből származó adatokat használta fel az egészséggazdaságtani elemzés alapjául szolgáló modellhez.

Az áttekintett publikált hálózatos metaanalízisek hasonló eredménnyel zárultak, a progressziómentes túlélésben előnyösebb a lorlatinib alkalmazása alektinibbel szemben, a teljes túlélésben nem mutatkozik jelentős különbség.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Direkt összevetésből álló eredmények krizotinibbel szemben állnak rendelkezésre, a fő komparátorként megjelölt alektinib hatóanyaggal szemben indirekt összehasonlító tanulmányból származó adatokat használt a Kérelmező.

Relatív hatásosság alektinib hatóanyaggal szemben az NMA eredményei alapján (fix effects):
progresszió és halálozás kockázatának csökkentése (HR):

- **alektinib 600 mg:** PFS ITT 0,61 (95% CrI: 0,38;0,99); előzetesen kezelésben nem részesült alcsoporthoz 0,61 (95% CrI: 0,38; 0,98); nem ázsiai alcsoporthoz 0,56 (95%

CrI: 0,34; 0,93), agyi metasztázisban szenvedők alcsoportjában 0,76 (95% CrI: 0,33; 1,78), intracranialis progresszióig eltelt idő 0,45 (95% CrI: 0,16; 1,27)

- **alektinib 300 mg:** PFS ITT 0,83 (95% CrI: 0,36; 1,85); előzetesen kezelésben nem részesült alcsoportban 0,62 (95% CrI: 0,34; 1,13); nem ázsiai alcsoportban nincs adat, agyi metasztázisban szenvedők alcsoportjában 2,55 (95% CrI: 0,29; 22,81), intracranialis progresszióig eltelt idő nincs adat.

halálozás kockázatának csökkentése (HR):

- **alektinib 600 mg:** OS ITT (crossover) 1,21 (95% CrI: 0,63; 2,33); előzetesen kezelésben nem részesült alcsoportban 1,21 (95% CrI: 0,63; 2,34); nem ázsiai alcsoportban 1,04 (95% CrI: 0,53; 2,06), agyi metasztázisban szenvedők alcsoportjában 1,26 (95% CrI: 0,42; 3,72)

Az NMA eredményei alapján a lorlatinib alektinibbel szemben PFS tekintetében előnyt mutatott, de ezek az eredmények nem bizonyultak minden esetben statisztikailag szignifikánsnak, illetve a 300 mg-os alektinibbel szemben az agyi metasztázisban szenvedő alcsoportban nem volt előnyösebb a lorlatinib. A teljes túlélés esetében nem bizonyult előnyösebbnek a lorlatinib hatóanyag egyetlen alcsoportban sem.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a lorlatinib terápia alapesetben alektinib, illetve szcenárióelemzésben a krizotinib kezeléssel kerül összevetésre ALK-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő felnőtt betegek első vonalas kezelésében, akiket korábban még nem kezeltek ALK-inhibitorral. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés havi ciklusokban 20 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, CROWN vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági és biztonságossági adatainak forrása a lorlatinib-et és a krizotinib-et összevető CROWN vizsgálat, valamint közvetlen összehasonlító vizsgálat hiányában a teljes, hálózatos meta-analízis. A hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból származnak. Az egységköltségeket hazai, finanszírozói adatforrásokból becsülték, míg az erőforrás-felhasználás meghatározása hazai, finanszírozási eljárásrend alapján, valamint szekunder adatforrásokon és szakértői becslésen alapult.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a lorlatinib terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,65 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az alektinib komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon. Ennek megfelelően a lorlatinib terápia alapesetben számított ICER értéke alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke.

A lorlatinib terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a PFS állapotban eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a gyógyszeres kezelés költsége.

A krizotinib-el való összehasonlítás esetében a lorlatinib terápiával többlet-egészségnyereség és magasabb várható költség számszerűsíthető. Az ICER magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke. A közbeszerzéssel előállt árszintek figyelembevételével a hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke XXX%.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet kiadványában (2021) megjelent és egyéb irodalmi adatokat alapul véve epidemiológiai megközelítést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a lorlatinib terápia esetében (figyelembe véve a 10%, 10%, 15%, 20%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére 9, 9, 14 és 18 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben csak a direkt gyógyszerköltségeket vették figyelembe. Alapesetben csak az alektinib-et tekintették releváns komparátornak a forgalmi adatok alapján. Az adagolásra vonatkozó információk az alkalmazási előírásokból származnak. A lorlatinib esetében a különböző dózisok alkalmazási arányát a CROWN klinikai vizsgálatból származtatták. A terápiás költségeket a CROWN vizsgálat (szcenárió: ALEX) alapján a CE modellben felvett medián ToT alapján kalkulálták. A tételes finanszírozásnak megfelelően a költségeket bruttó nagykereskedelmi áron vették figyelembe.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a lorlatinib terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX, XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (ebből tisztán gyógyszerköltség XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft). Az alektinib költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX, XXX Ft. A kasszahatásra vonatkozóan

szcenárióelemzést is készítettek, melyek során a várható többlet-támogatáskiáramlás XXX Ft-XXX Ft között változik.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Direkt összevetésből álló eredmények krizotinibbel szemben állnak rendelkezésre, a fő komparátorként megjelölt alektinib hatóanyaggal szemben indirekt összehasonlító tanulmányból származó adatokat használt a Kérelmező. A hálózatos metaanalízis eredményeinek felhasználhatóságát korlátozza, hogy a lorlatinib vizsgálat (CROWN) esetében a teljes túlélés adatok éretlenek.

Az alektinib és lorlatinib hatóanyagok első vonalban történő alkalmazása között az áttekintett hálózatos metaanalízisek alapján a progressziómentes túlélésben mutatkozik előny a lorlatinib részére, ugyanakkor a teljes túlélésben már nem tapasztalható. Az első vonalban történő alkalmazás esetében a legfrissebb NCCN ajánlás azonos kategóriába sorolja a két hatóanyagot.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegek beválogatásával, nagy betegszámon a fő komparátorral szembeni direkt összehasonlító klinikai vizsgálatból származó hatásossági és biztonságossági eredmények jelenleg nem állnak rendelkezésre. Ezért az egészség-gazdaságtani elemzésben, az alektinib-el szembeni összehasonlítás során hálózatos meta-analízisből származó eredményeket is fel kellett használniuk. A terápiák közvetett összehasonlításával összefüggésben növeli a bizonytalanságot a vizsgálatok megfigyelési, illetve kezelési időtávjában rejlő variabilitás. Az azonosított limitáció nem számszerűsíthető, mely a számszerűsített egészségnyereséget jelentős bizonytalansággal terheli.

Az egészség-gazdaságtani elemzés OS végpontján nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az NMA-ban összehasonlításra kerülő eljárások hatásossági eredményei között.

A hatásossági adatok alapjául szolgáló CROWN klinikai vizsgálatokban a medián terápián töltött idő rövid 36,5 hónap, ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 20 év. Továbbá a CROWN OS adatok éretlensége miatt a rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan.

A modell nem veszi figyelembe a követő terápiák alkalmazásának életminőségre és teljes túlélésre gyakorolt hatását. Azt feltételezték, hogy a későbbi kezelések csak a költségeket befolyásolják.

Továbbá a modellben a releváns klinikai vizsgálatokban résztvevők legalább 2%-át érintő, 3+ fokozatú mellékhatások szerepeltek, ami alul becsülheti a ritka nemkívánatos események hatását. A limitáció nem számszerűsíthető, hatása valószínűleg nem jelentős.

A közbeszerzéssel előálló árszinteket nem vette figyelembe a Kérelmező sem a terápiás költségek (alektinib és követő terápiák) számításakor sem a költségvetési hatás számításakor, így az egészség-gazdaságtani elemzés eredményei bizonytalansággal terheltek. Az azonosított limitáció jól számszerűsíthető (lásd 4.3.2 fejezet), hatása nem jelentős.

A Microsoft Excel különböző verziói közötti különbségek miatt az érzékenységvizsgálatok újra futtatása során a TÉF kompatibilitási problémákba ütközött.

8. Nemzetközi kitekintés

A kanadai CADTH támogatja a lorlatinib monoterápia első vonalban történő alkalmazását amennyiben a kezelni kívánt betegkör megfeleltethető a CROWN vizsgálat beválogatási kritériumainak, a kezelés alatt 2-6 havonta monitorozás szükséges, a lorlatinib-kezelést a betegség progrediálásáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig kell folytatni, az első vonalban alkalmazott alektinib és brigatinib költségeit nem haladhatja meg.

A német IQWiG indirekt összevetés alapján a brigatinibbel (vagy alektinibbel) szemben klinikailag jelentős hozzáadott értéket nem azonosított.

Az ír NCPE a kérelmezett áron történő befogadást nem támogatja.

A NICE értékelése az elsővonalas indikációban folyamatban van, várhatóan 2023-01-25-én jelenik meg.

A skót SMC PAS keretén belül támogatja a lorlatinib monoterápia első vonalban történő alkalmazását, újabb kezelési lehetőségként a TKI csoportban az adott indikációban.

A HAS és az ICER-REVIEW nem értékelte még a lorlatinib hatóanyagot az elsővonalas indikációban.

9. Konklúzió

A lorlatinib előrehaladott vagy metasztatikus ALK pozitív nem kissejtes tüdőrák első vonalas kezelése során klinikailag jelentős hozzáadott értéket nyújt krizotinib hatóanyaggal szemben. Az indirekt összevetés alapján alektinibbel szemben a progressziómentes túlélésben igazolható szignifikáns mértékű terápiás előny, amely a teljes túlélés esetében nem tapasztalható. A legfrissebb nemzetközi ajánlások alapján a lorlatinib és az alektinib hatóanyag preferált kezelés a kérelmezett indikációban.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a lorlatinib alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített az alektinib komparátorral szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában nem tekinthető megfelelően megalapozottnak. A benyújtott elemzés alapján az alektinib komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. A krizotinib komparátorral szemben, a kérelmezői alapeset alapján, hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkenés lehet szükséges a lorlatinib költséghatékonyának igazolásához. A lorlatinib társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- a CROWN OS adatok éretlensége;

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).

A technológiaértékelés felülvizsgálata javasolt a hatásosságra vonatkozóan a CROWN klinikai vizsgálat OS végponton elért eredményeinek megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékok felhasználásával.