

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Lorviqua 25 mg filmtabletta, 90x** és a **Lorviqua 25 mg filmtabletta, 90x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék tételes támogatását 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 **L01XE44** ATC-kódú **lorlatinib** hatóanyag, mely jelenleg nem támogatott.

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

„A Lorviqua monoterápiás kezelés formájában anaplasztikus limfómakináz- (ALK) pozitív, előrehaladott nem kissejtes tüdőcarcinómában (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
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	lorlatinib	pemetrexed	OS, PFS

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 nemzetközi irányelvek (ESMO és NCCN) ALK-pozitív betegek számára ALK-gátlókkal történő szekvenciális kezelést ajánlanak:

- első vonalban krizotinibbel kezelt, progresszió vagy intolerancia miatt másodvonalas kezelésre szoruló betegek számára alektinib vagy ceritinib javasolt
- krizotinib rezisztencia esetén további lehetőségek a brigatinib vagy lorlatinib
- krizotinib kezelés melletti CNS progresszió esetén következő generációs ALK inhibitor alkalmazása javasolt
- második generációs ALK inhibitor melletti progresszió esetén a lorlatinib ajánlott alternatíva, amennyiben elérhető

Összességében az ESMO a lorlatinibet másodvonalban abban az esetben javasolja, ha elsővonalban második generációs ALK inhibitorral történik a kezelés. Harmadvonalban az ajánlások között említést tesz a lorlatinibról, ugyanakkor a hatóanyag nem jelenik meg a javasolt terápiás szekvenciában. Harmadvonalban platina alapú kemoterápiát javasolnak, III-as szintű ajánlással (karboplatin/paklitaxel/bevacizumab/atezolizumab). A pemetrexed monoterápiát nem említi az irányelv ebben az indikációban.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A lokálisan kiterjedt inoperábilis és áttétes nem-kissejtes tüdőrák (NSCLC) diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje az igazoltan ALK-pozitív betegek kezelésére első vonalban az alektinib, vagy krizotinib terápiákat írja elő. Progressziót követően másodvonalban az ALK-pozitív betegek számára alektinib (krizotinib után), vagy krizotinib (kemoterápia után) adható. A finanszírozási eljárásrend alapján az ALK-pozitív betegek számára másodvonalban alkalmazható egyéb terápiás alternatívák a következők: docetaxel, pemetrexed. Harmadvonalban citotoxikus monoterápia és szupportív kezelés áll rendelkezésre ezen betegek számára.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező az indikációban elérhető alternatívák közül a pemetrexed monoterápiát jelölte meg elsődleges komparátorként.

TéF megjegyzés:

A komparátorválasztás megfelelő.

Hazai viszonylatban további lehetséges komparátorok a docetaxel és docetaxel+nintedanib terápiák.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A lorlatinib az ALK és ROS1 tirozin kinázok szelektív inhibitora. A terápia nem kuratív.

Az indikációban a készítmény hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan egy jelenleg is folyamatban lévő, fázis I/II-es klinikai vizsgálatból származó eredmények állnak rendelkezésre, mely egyben a pivotális vizsgálat is volt az engedélyezés során. A bevont 276 fő, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő, ALK- vagy ROS1-pozitív, ECOG 0-2 állapotú beteget korábbi kezeléseik és ALK/ROS1 státuszuk alapján 6 különböző expozíciós csoportba osztották be. A résztvevők napi egyszer 100 mg orális lorlatinib kezelésben részesültek, a terápiát 21 napos ciklusokban kapták. Az elsődleges végpont a teljes és intracranialis tumorválasz volt, az értékelést az ALK pozitív betegek poolozott alcsoportjaiban végezték. A vizsgálatban a lorlatinib jelentős teljes és intracranialis aktivitást mutatott. Az objektív válaszarány 69,5% volt a krizotinib után progrediált, 32,1% a nem krizotinib ALK gátló után progrediált, illetve 38,7% a kettő vagy három ALK gátló után progrediált betegek esetében. Az intracranialis objektív válaszarány ezekben a betegcsoportokban rendre 87,0%, 55,6% és 53,1%-nak adódott. A vizsgálat során a lorlatinib biztonságossági profilja megfelelőnek bizonyult, a leggyakoribb kezeléshez köthető nemkívánatos események a hypercholesterinaemia (81%), hypertriglyceridaemia (60%), ödéma (43%) és a perifériás neuropátia (30%) voltak.

Frissített eredmények:

A vizsgálat közelmúltban megjelent post-hoc elemzése alapján a kérelem szempontjából releváns EXP-3B - EXP-5 alcsoportban a teljes, illetve intra- és extracranialis válaszarányok a következők voltak:

- ORR: 39,6% (95% CI 31,4-48,2)
- intracranialis ORR: 56,1% (95% CI 42,4-69,3)
- extracranialis ORR: 36,7% (95% CI 28,7-45,3)

A válasz medián időtartama (DOR) 9,6 hónap volt [95% CI 5,6-16,7; intracranialis DOR, 12,4 (95% CI 6,0-37,1), extracranialis DOR, 9,7 (95% CI 6,1-33,3)]. A medián progressziómentes túlélés 6,6 (95% CI 5,4-7,4) hónap, a teljes túlélés mediánja pedig 20,7 hónap (95% CI 16,1-30,3) volt.

Továbbá az EXP-3B – EXP-5 alcsoportban 12 hónapnál a nem-CNS progresszió kumulatív előfordulási aránya (CIR) magasabb volt, mint a CNS progresszióé a kiinduláskor agyi metasztázissal rendelkező (5% vs. 23%; n=94) és nem rendelkező (55% vs. 12%; n=45) betegeknél.

4.2. Relatív hatásosság

A komparátor pemetrexeddel való összehasonlítást a kérelmező egy nem publikált matching-adjusted indirekt összehasonlítás (MAIC) alapján végezte el. Az eredmények alapján a

lorlatinib mind az OS, mind a PFS tekintetében szignifikánsan jobbnak bizonyult, mint a pemetrexed:

- EXP 2-3a (1L krizotinibbel kezelt, másod és többedvonal): OS HR 0,159 (0,052, 0,356); PFS HR 0,224 (0,154, 0,312)
- EXP 3b-5 (1L nem krizotinib, másod és többedvonal): OS HR 0,425 (0,274, 0,601); PFS HR 0,362 (0,297, 0,440)

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzés alapját képező modell input adatai a 4.2 fejezetben ismertetett indirekt összevetésből származnak.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: A lorlatinib gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	Havi terápiás költség	Alkalmazási arány
Lorviqua 25 mg filmtabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	10%
Lorviqua 100 mg filmtabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	90%
Súlyozott havi terápiás költség					XXX Ft
Súlyozott éves terápiás költség					XXX Ft

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a lorlatinibet a kemoterápia (pemetrexed monoterápia) komparátorral hasonlítja össze a Kérelmező. A gazdasági elemzés alapja egy globális partícionált túlélési modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 30 napos ciklusokban 15 éves időtávval számol. A Kérelmező alapesetben félciklus korrekciót alkalmaz minden olyan költségre és kimenetre, amely nem az első vonalas gyógyszerköltségek közé tartozik.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a lorlatinib klinikai vizsgálatából, egy nem randomizált, többcentrumos, nyílt, egykarú, fázis II vizsgálatból származnak, melyen a megfigyelési időn túli kimenetek extrapolációja is alapul. A komparátor hatásossági adatait közvetlen összehasonlító vizsgálat hiányában matching-adjusted indirekt összehasonlítás (MAIC) elvégzésével, illetve a mellékhatások és kezelés időtartama esetén irodalmi adatok felhasználásával határozták meg. Az általános populáció túlélési statisztikái, illetve a hasznossági adatok a lorlatinib vizsgálatból és szekunder adatforrásból származnak. Az egységköltségeket hazai, finanszírozói adatforrásokból

becsülték, míg az erőforrás-felhasználás meghatározása hazai, finanszírozási eljárásrend alapján, valamint szekunder adatforrásokon és szakértői becslésen alapult.

A Lorviqua korábban (2020-ban) beadásra került 2L indikációban. A korábbi beadáshoz képest mind az egészség-gazdaságtani elemzés, mind pedig a költségvetési hatás változott. A következő pontok változtak a korábbi beadás óta:

- A modell beállításában a lorlatinib kezelés csak progresszióig adható, progresszió után már nem
- A modell kevesebb mellékhatást vesz figyelembe
- A pemetrexed komparátor OS HR értékei nem csak a PFS HR-rel megegyezők lehetnek, hanem lehetőség van egy tanulmányból (Ou et al.) nyert OS HR adatok kiválasztására
- A kezelések miatti hasznosságcsökkenést beépítették a modellbe
- A lorlatinib esetében a terápiás időtartam és a medián terápián töltött idő megváltozott az előző beadványhoz képest (232 helyett 307 nap)
- A modellbe beépítették a lorlatinib dóziscsökkentésére vonatkozó betegarányokat
- A Kérelmező alacsonyabb áron kérte befogadásra a Lorviqua készítményt, míg a pemetrexed közbeszerzési ára növekedett
- A kasszahatás - elemzésben frissítette az epidemiológia adatokat, valamint a betegszámokat

A változtatásokat bővebben az értékelés különböző pontjaiban részleteztük.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a lorlatinib esetében többlet-egészségnyereséget (1,48 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a pemetrexed monoterápiával szemben 15 éves időtávon. Ennek megfelelően a lorlatinib terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft /QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP háromszorosában meghatározott küszöbértéke (14 854 038 Ft). A közbeszerzéssel előállt árszintek figyelembevételével a hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkentés mértéke 6%.

A lorlatinib által elért többlet-egészségnyereség forrása a progressziómentes állapotban eltöltött idő; a várható többletköltségek forrása pedig döntően a gyógyszeres kezelés költsége. A Kérelmező további lehetséges komparátorok esetén (docetaxel monoterápia, docetaxel-nintedanib) a lorlatinib költséghatékonyságát nem számszerűsítette.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján az első vonalas terápiát követően a betegek 74%,

84%, 86% és 93%-nál alkalmazhatnak másodvonalas terápiát, amelynek várhatóan 80%-át a lorlatinib teszi ki. Ez alapján a teljes kezelt betegszám a lorlatinib terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 53, 61, 61 és 67 főre tehető. A Kérelmező továbbá indokoltan vélte az elemzés kiegészítését a Lorviqua várható egyedi támogatáskiáramlásával.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező által készített költségvetési hatás elemzésében a lorlatinib kezelés havi költsége XXX Ft, az elsődleges komparátor pemetrexed monoterápia költsége 21 napos kezelési ciklusra vetítve XXX Ft. További lehetséges komparátorok a docetaxel monoterápia és a docetaxel-nintedanib kemoterápiák, melyek költsége kezelési ciklusonként rendre XXX Ft és XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a lorlatinib terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A pemetrexed monoterápia költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft (összesen XXX Ft). Az éves terápiás költségeket 10,09 hónapos terápiás hosszal számítja a kasszahatás modell.

Ha az egyedi támogatás forgalma alapján határozzuk meg a lorlatinib kisserelések megoszlási arányait, akkor a lorlatinib súlyozott ciklusköltsége XXX Ft -ra módosul és a nettó költségvetési hatás a befogadást követő négy évre összesen XXX Ft -ra csökken.

Ha figyelembe vesszük a pemetrexed közbeszerzéssel előállt új árszintjét is, a nettó költségvetési hatás a befogadást követő négy évre összesen XXX Ft -ra növekszik.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A rendelkezésre álló evidenciák szintje alacsony, nem állnak rendelkezésre randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatból származó eredmények. Az engedélyezés alapját képező hatásossági és biztonságossági eredmények egy jelenleg is folyamatban lévő, fázis I/II-es, egykarú vizsgálatból származnak.

A kérelmezett indikáció (és az alkalmazási alapján) definiált betegkörnek a klinikai vizsgálat EXP-3B-5 csoportjai feleltethetők meg, így csak ezek az eredmények tekinthetők relevánsnak. Az EXP-1 csoport 1L-ra vonatkozik, továbbá az EXP-2 a krizotinib utáni másodvonalra, az EXP-3A a krizotinib+kemoterápia utáni másodvonalra, mely utóbbi alkalmazásokat már az alkalmazási előírás is kizár.

MAIC:

Összességében a MAIC összehasonlítás számos limitációval rendelkezik. A lorlatinib pivotális vizsgálatában a kérelmezett indikáció szempontjából relevánsnak tekinthető EXP-3B-5 betegcsoport előzetesen eltérő szisztémás kezelésben részesült, mint a komparátor terápiák esetén figyelembe vett vizsgálatokba bevont betegek. Ez mind a PFS (komparátor vizsgálatok: ASCEND-5 és ALUR), mind az OS (komparátor vizsgálat: Ou et al 2014)

értékelése esetén fenn áll. A MAIC során korrekciót alkalmaztak a fontosnak ítélt, a kezelés hatását feltehetően befolyásoló tényezők tekintetében (fontosabb demográfiai változók és egészségi/betegség állapotot leíró változók), ugyanakkor az eltérő korábbi szisztémás kezelés hatásának figyelembe vételére nem volt lehetőség. Ennek megfelelően a Smith et al 2022 tanulmány szerzői kiemelik, hogy a PFS és OS eredmények kizárólag a lorlatinib pivotális vizsgálatának EXP-2-3A alcsoportjára vonatkozóan tekinthetők robosztusnak, a jelen kérelem szempontjából releváns EXP-3B-5 alcsoportra vonatkozó számításokat szcenárió elemzésként végezték el.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező által benyújtott egészség-gazdaságtani elemzésben alapesetnek tekintett populáció ugyan megfelel a kérelmezett indikációnak, azonban a modell a komparátor karon a túlélési és progressziómentes túlélési görbéket nem a kérelmezett indikációnak megfelelő alpopulációban vizsgálja (EXP 3B-5). A megfelelő beállítással a költséghatékonysági konklúzió változik, a kezelés nem költséghatékony.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja annak időtávja, mely alapesetben 15 év. Tekintettel a betegkör egészségi állapotára, rövidebb időtávon való vizsgálódás indokolt, mellyel összhangban a kérelem első TÉB tárgyalása során a Bizottság 10 éves időtávot tekintett relevánsnak. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtáv egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

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

Az elemzés további limitációja, hogy a lorlatinib hatásossági paramétereire vonatkozóan nem állnak rendelkezésre közvetlen összehasonlítás alapján előállt tudományos evidenciák, az elemzésben alkalmazott értékek matching-adjusted indirekt összehasonlításból származnak. A lorlatinib progressziómentes és teljes túlélésre gyakorolt hatása hosszú távon nem ismert, a rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan.

További meghatározó limitációként merül fel, hogy a lorlatinib teljes túlélési görbéje esetén, a KM görbére nem legjobban illeszkedő eloszlás választása nem volt indokolt, a legreálisabb képet az exponenciális eloszlás mutatja.

A kérelmezői alapesetnél konzervatívabb, a Technológia-értékelő Főosztály által kialakított alternatív alapeset alapján a releváns költséghatékonysági küszöbérték eléréséhez az egészség-gazdaságtani modellben szereplő listaár legalább XXX%-os csökkentése lehet szükséges a Lorviqua esetén.

A költségvetési hatás számítása során a Kérelmező alapesetében a dobozforgalom alapján becsült megoszlási arányt választotta a dózis alkalmazási arányának becslésére (90-10%). Az egészség-gazdaságtani elemzés, ezzel szemben a klinikai vizsgálatból származó betegek közt alkalmazott dózismegoszlással számol, így az eredmények nem konzisztensek. A kasszahatás modell lehetőséget kínál a klinikai vizsgálatból származó adatok kiválasztására.

A modellben a releváns klinikai vizsgálatokban résztvevők legalább 5%-át érintő, Grade 3+ fokozatú mellékhatások szerepeltek, ami nem veszi figyelembe az alacsonyabb besorolású nemkívánatos események hatását. A korábbi beadványban több mellékhatást is figyelembe vett a modell. Így a nemkívánatos eseményeknek az ICER-re gyakorolt hatása bizonytalan, de a költséghatékonysági konklúzióra nézve valószínűleg nem jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE javasolja a gyógyszerkészítmény támogatását simple discount patient access scheme keretében a forgalomba hozatali engedélye alapján meghatározott indikációban.

Az SMC a „Patient Access Scheme” feltételeivel javasolja a támogatását, az alkalmazási előírás szerinti indikációjában.

Az IQWiG 2019-ben értékelte a készítményt: a komparátorhoz (monokemoterápia és BSC) képest hozzáadott előny nem bizonyított a megfelelő vizsgálati adatok hiánya miatt.

A HAS álláspontja alapján a lorlatinib egy olyan terápiás lehetőség, amit ALK inhibitorral való kezelés után lehet felajánlani (rezisztencia esetén), ugyanakkor összehasonlító adatok hiányában a terápiás stratégiában elfoglalt pontos helye még meghatározásra vár. Ennek fényében nem állapítottak meg hozzáadott terápiás előnyt (ASMR V).

A CADTH nem javasolja a készítmény támogatását a kérelem szempontjából releváns indikációban. Ennek oka, hogy a rendelkezésre álló evidenciák limitációira való tekintettel az elérhető terápiás alternatívákkal szemben nem találták meghatározhatónak a lorlatinib klinikai előnyét a döntéshozás szempontjából relevánsnak ítélt teljes túlélés, progressziómentes túlélés és életminőség végpontokon.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **a lorlatinib** terápia nyújtotta a klinikai többletelőny **megléte nem megállapítható a pemetrexed** terápia **komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető OS és PFS **végponton**. Ezt alacsony evidencia szintű, **indirekt összehasonlításból** származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A Kérelmező által benyújtott elemzésből alapesetben kapható konklúzió alapján a Lorviqua jelentős többletköltségek mellett a többlet-egészségnyereséget biztosít a komparátornak választott Pemetrexed terápiához képest. A Kérelmező által benyújtott alapeseti elemzés eredményeképp kapott inkrementális költséghatékonysági hányados 15 éves időtávon, az

elemzés feltételezései mentén releváns küszöbérték alatt van, azonban a kérelemnek megfelelő populáció kiválasztása esetén meghaladja a releváns küszöbértéket.

A Kérelem támogatása esetén jelentős többlet-támogatáskiáramlás várható.