

Informativa farmaco: Lorviqua - NSCLC ALK+ I linea
Data di redazione: 21-12-2023

Nome commerciale	Lorviqua
Principio attivo	Lorlatinib
Indicazione oggetto di valutazione	Monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) non trattati in precedenza con un inibitore di ALK.
Classificazione <i>(nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)</i>	Nuova indicazione terapeutica
Determina (n./data) e GU (n./data)	Determina n. 707/2023 GU n. 282 del 04-12-2023
Ditta produttrice	Pfizer Srl
ATC e descrizione	L01ED05 Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori - inibitori ALK
Formulazione	Compresse rivestite con film
Dosaggio	25 mg; 100 mg
Posologia	100 mg/die per os fino a progressione o tossicità inaccettabile. <i>Visto RCP</i>
Meccanismo di azione	Lorlatinib è un inibitore selettivo competitivo delle tirosin chinasi ALK e c-ros oncogene 1 (ROS1). <i>Visto RCP</i>
Farmaco innovativo <i>(ai sensi della determina n. 1535/2017)</i>	No
Accesso al Fondo <i>(ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)</i>	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, pneumologo, internista (RNRL).
Nota AIFA	No
PT/PHT	No
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	25 mg, 90 cpr - € 4.986,15 100 mg, 30 cpr - € 4.986,15
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate
Registro AIFA <i>(specificare principali criteri di eleggibilità)</i>	No
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni?	Si, NSCLC ALK+ in linee 2+ (chiuso il Registro di monitoraggio AIFA) Centri Hub+Spoke con Piano di cura DDR n. 88/2021

<p>Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? <i>(verifica centri già autorizzati)</i> Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione</p>	<p>Si,</p> <p>Alectinib (DDR n. 106/2018) Brigatinib (DDR n. 134/2020 e 4/2021) Crizotinib (DDR n. 118/2015, 37/2017 42/2017) * Ceritinib (DDR n. 102/20179)</p> <p>Per tutti, Centri Hub+Spoke con Piano di cura *Crizotinib è rimasto l'unico ALK assoggettato a Registro AIFA.</p>						
<p>E' presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?</p>	<p>La rete dei farmaci oncologici (Decreto n. 37 del 28-03-2017)</p>						
<p>Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?</p>	<p>No</p>						
<p>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione? <i>(parere sulla necessità di aggiornamento)</i></p>	<p>Le seguenti Raccomandazioni, che sono da considerare superate: Alectinib, Ceritinib, Crizotinib - Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) ALK+- I linea (Decreto n. 80 del 4.04.2020); Alectinib, Ceritinib - Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) ALK+- II linea (Decreto n. 81 del 4.04.2020).</p>						
<p>Sono previste altre modalità particolari di allestimento / somministrazione / conservazione?</p>	<p>No</p>						
<p>Sintesi degli studi registrativi</p>	<p>CROWN RCT di fase III in aperto che ha dimostrato superiorità vs crizotinib in termini di PFS.</p> <p>N=296 Inclusi pazienti con NSCLC IIIb/IV, ALK+ naive per trattamenti sistemici per malattia metastatica. Permesse metastasi centrali asintomatiche, trattate o non-trattate.</p> <p>Endpoint primario: PFS (superiorità incontrata)</p> <p>Principali risultati al follow-up più aggiornato:</p> <table border="1" data-bbox="598 1211 1455 1312"> <thead> <tr> <th></th> <th>Lorlatinib</th> <th>Crizotinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS mediana, mesi</td> <td>NR* (64% a 3 anni)</td> <td>9,3** (19% a 3 anni)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Follow-up mediano 36,7 mesi **Follow-up mediano 29,3 mesi</p> <p>Nei pazienti con metastasi cerebrali al basale (n=37 lorlatinib; n=39 crizotinib), l'HR per il tempo alla progressione intracranica per lorlatinib rispetto a crizotinib era 0,10 (IC al 95% 0,04-0,27); nei pazienti senza metastasi cerebrali al basale (n=112 lorlatinib; n=108 crizotinib), l'HR era 0,02 (IC al 95% 0,002-0,14). In EPAR di EMA, è stato concluso che lorlatinib mostra migliore efficacia sulle metastasi cerebrali vs crizotinib.</p>		Lorlatinib	Crizotinib	PFS mediana, mesi	NR* (64% a 3 anni)	9,3** (19% a 3 anni)
	Lorlatinib	Crizotinib					
PFS mediana, mesi	NR* (64% a 3 anni)	9,3** (19% a 3 anni)					
<p>Principali comparatori</p>	<p>Alectinib, Brigatinib, Crizotinib, Ceritinib</p>						
<p>Place in therapy Legenda: considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</p>	<p>Allegato 1 e 2</p>						
<p>Stima dei pazienti in Regione Veneto Legenda: la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</p>	<p>40-45 pazienti/anno.</p>						
<p>Indicazioni della CTRF</p>							
<p>Sulla base delle evidenze e delle linee guida, alectinib, lorlatinib e brigatinib rappresentano le opzioni di prima scelta come terapia di I linea metastatica per NSLC ALK+. Si rimanda al place in therapy in Allegato 1 e alla Tabella di confronto delle diverse opzioni in Allegato 2.</p>							

Allegato 1. Place in therapy

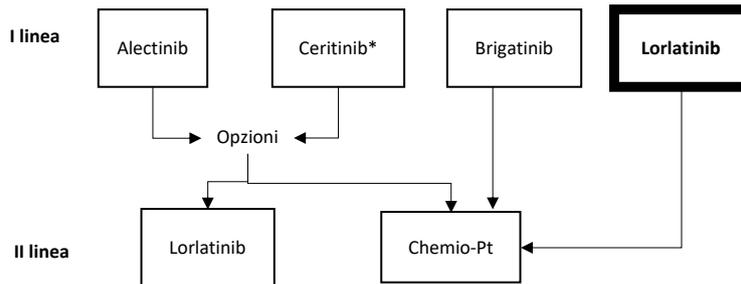
Il trattamento standard di prima linea del NSCL ALK+ è rappresentato dagli anti-ALK e i farmaci di scelta in tale setting sono lorlatinib alectinib e brigatinib, in linea con le evidenze e le linee guida (Linee guida NCCN, Version 5.2023; ESMO - Ann Oncol 2023; 34(4)).

La scelta sarà prevalentemente tra alectinib, lorlatinib. Quest'ultimo, ad un confronto indiretto, mostra dati migliori in termini di attività intracranica, PFS OS e costo/mese più basso. Alectinib, in caso di successiva progressione, consente l'utilizzo di lorlatinib in seconda linea. Brigatinib precluderebbe l'utilizzo di lorlatinib in seconda linea.

In termini di sicurezza, lorlatinib è maggiormente gravato da eventi avversi cognitivi ma di grado lieve e soprattutto all'inizio del trattamento, del tutto gestibili.

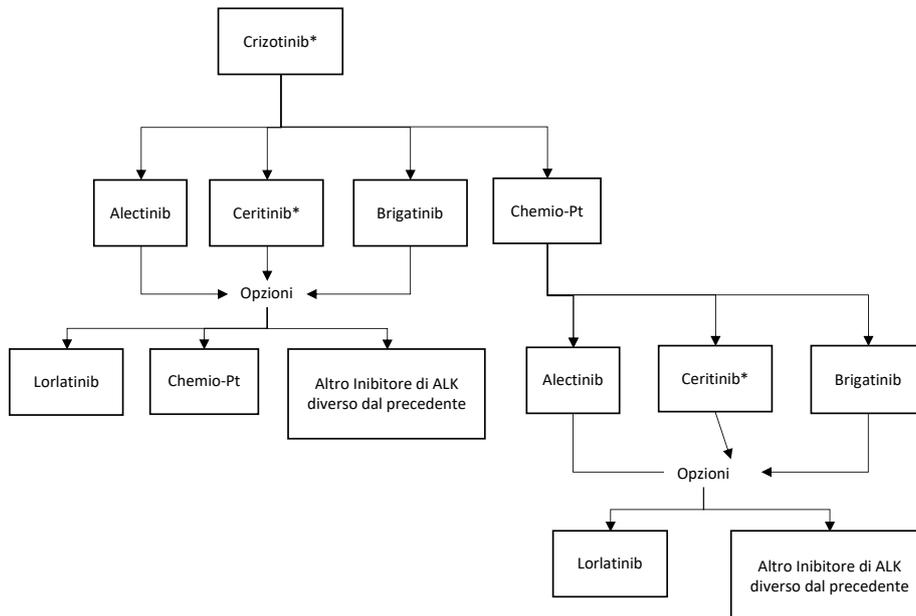
L'utilizzo di chemioterapia in prima linea è di fatto ormai superato.

Di seguito il place in therapy degli anti-ALK.



*A fronte delle evidenze, l'utilizzo atteso di ceritinib è del tutto marginale. Alectinib, brigatinib e lorlatinib sono considerate opzioni di prima scelta.

A fronte delle evidenze, crizotinib è atteso non essere utilizzato come farmaco di prima linea metastatica. Tuttavia, essendo il primo farmaco entrato sul mercato, alcuni pazienti potrebbero già essere stati trattati con crizotinib in prima linea oppure essere tutt'ora in trattamento con crizotinib. Siccome gli altri anti-ALK hanno indicazione anche in pazienti già trattati con crizotinib, tali farmaci potrebbero rappresentare una opzione in pazienti progrediti a crizotinib di prima linea, come di seguito rappresentato.



In **Allegato 2** è illustrato un sintetico confronto indiretto dei 3 farmaci in termini di efficacia e sicurezza.

Sentito Clinico riferimento CRAO.

Allegato 2. Confronto indiretto tra competitor

Farmaco	Posologia	PFS mediana, mesi (endpoint primario degli studi)	Note
LORLATINIB [1]	100 mg/die per os	NR a follow-up mediano 36,7 mesi	Dimostrata superiorità vs crizotinib (PFS) Principali eventi avversi: iperlipidemia, edema, aumento di peso, neuropatia periferica ed effetti cognitivi [5]
BRIGATINIB [2]	90 mg/die per i primi 7 giorni, poi 180 mg/die, finché si osserva un beneficio clinico per os (sempre 1 cpr/die)	24,0	Dimostrata superiorità vs crizotinib (PFS) Principali eventi avversi: innalzamento creatinina chinasi, tosse ipertensione [5]
ALECTINIB [3]	600 mg bid per os (8 cps/die)	34,8	Dimostrata superiorità vs crizotinib (PFS) Principali eventi avversi: anemia, mialgia, bilirubina elevata, aumento di peso e fotosensibilità cutanea [5]
CERITINIB [4]	450 mg/die per os (3 cpr/die)	16,6	Dimostrata superiorità vs chemioterapia (PFS)
CRIZOTINIB [1,2,3]	250 mg bid per os (2 cpr/die)	9-11	Dimostrata superiorità vs chemioterapia (PFS) Superato da alectinib, brigatinib e lorlatinib (PFS)

PFS: sopravvivenza libera da progressione

[1] EPAR di EMA; Lancet Respir Med 2023 Apr;11(4):354-366 (disponibile solo abstract).

[2]. Studio ALTA-1L: JCO 2020 DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00505>

[3]. ALEX - N Engl J Med 2017;377:829-838; J.Thorac Oncol 2019;14(7):1233-1243; Annals of Oncology 2020 doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.478; Annals of Oncology 2018: 2214–2222

[4]. Studio ASCEND-4 - Lancet 2017; 389 (10072):917-929

[5]. Ann Oncol 2023; 34(4)