

## **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V**

Datum	23. September 2019
Stellungnahme zu	Lorlatinib (NSCLC), Nr. 809, A19-48, Version 1.0, Stand: 29.08.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Die Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) richtet sich zunehmend nach molekularen Eigenschaften wie</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mutationen des Epidermal-Growth-Factor-Receptors (EGFR)</li><li>• Rearrangement der anaplastischen Lymphomkinase (ALK)</li><li>• Rearrangement des Protoonkogens Tyrosin-Proteinkinase ROS (ROS1)</li><li>• Expression des Programmed-Death-Liganden-1 (PD-L1)</li></ul> <p>Zur zielgerichteten Therapie bei Vorliegen dieser Veränderungen stehen u. a. die ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, die EGFR-TKI Afatinib, Erlotinib, Gefitinib sowie die Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab zur Verfügung.</p> <p>Bei nachgewiesenem ALK-Rearrangement ist eine Primärtherapie mit einem ALK-TKI einer Platin-basierten Chemotherapie überlegen. Angewandt wird ein Erstgenerations-TKI (Crizotinib) oder ein Zweitgenerations-TKI (Ceritinib, Alectinib). Letztere zeigen gegenüber Crizotinib ein günstigeres Resistenzprofil und eine höhere ZNS-Wirksamkeit. Bei Progression unter Crizotinib wird in der Regel auf einen Zweitgenerations-TKI oder auf Brigatinib umgestellt. Für die Therapieentscheidung bei Progression unter einem primär oder sekundär eingesetzten Zweitgenerations-TKI liegen keine kontrollierten Studien vor. Bei symptomatischer systemischer Progression unter Ceritinib, Alectinib oder Brigatinib wird in den aktuellen NCCN-Leitlinien (1) ein Wechsel auf eine systemische Therapie wie bei Patienten ohne ALK-, EGFR- oder ROS-1-Mutation empfohlen, also eine gegen PD-1-gerichtete Immuntherapie oder eine</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(möglichst Platin-basierte) Chemotherapie. Die Immuntherapien zeigen allerdings bei Patienten mit ALK-Rearrangement oder EGFR-Mutation nur eine deutlich geringere Aktivität als bei Patienten ohne derartige genetische Veränderungen.</p> <p>Lorlatinib ist ein neuer TKI, welcher über Aktivität gegen ALK und ROS1 verfügt, einige unter zugelassenen ALK-Inhibitoren auftretende Resistenzen überwindet und durch eine gute Penetration ins ZNS gekennzeichnet ist, die zu einer Aktivität gegen ZNS-Metastasen führen kann.</p> <p>Lorlatinib wurde am 06.05.2019 (2) mit einer „conditional approval“ der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen. Grundlage war die einarmige Phase-I/II-Studie B7461001. Bei der Empfehlung zur Zulassung durch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) gab es eine abweichende Meinung von fünf Mitgliedern (3).</p> <p>Lorlatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI oder</li><li>• Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI (2).</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
IQWiG Dossier- bewertung S. 3, 5	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="331 584 1205 1129"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 584 488 655">Frage- stellung</th> <th data-bbox="488 584 846 655">Indikation</th> <th data-bbox="846 584 1205 655">ZVT<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 655 1205 762">Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als 1. Therapie mit ALK-TKIs oder nach Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 762 488 962">1</td> <td data-bbox="488 762 846 962">Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt</td> <td data-bbox="846 762 1205 962">eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Monotherapie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 962 488 1098">2</td> <td data-bbox="488 962 846 1098">Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt</td> <td data-bbox="846 962 1205 1098">Best supportive Care</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 1098 1205 1129">a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.</p>	Frage- stellung	Indikation	ZVT <sup>a</sup>	Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als 1. Therapie mit ALK-TKIs oder nach Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI			1	Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Monotherapie	2	Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt	Best supportive Care	a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.			
Frage- stellung	Indikation	ZVT <sup>a</sup>															
Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als 1. Therapie mit ALK-TKIs oder nach Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI																	
1	Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Monotherapie															
2	Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt	Best supportive Care															
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.																	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="161 421 282 528">IQWiG Dossier- bewertung S. 4, 6–7</p> <p data-bbox="161 863 282 943">Dossier pU Modul 4A S. 94–95</p>	<p data-bbox="327 408 607 440"><b><u>Eingereichte Studie</u></b></p> <p data-bbox="327 459 1209 555">Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat lediglich Daten der noch laufenden, einarmigen Zulassungsstudie B7461001 (4) eingereicht.</p> <p data-bbox="327 576 1209 703">Es handelt sich bei der Studie um eine multinationale, multizentrische, offene Studie der Phase I/II zu Lorlatinib in der Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC.</p> <p data-bbox="327 724 1209 820">Es wurden 276 Patienten in die Studie der Phase II eingeschlossen und entsprechend den genetischen Veränderungen und der Vorbehandlung in sechs Kohorten stratifiziert.</p> <p data-bbox="327 841 1209 904">Folgend der Darstellung im Dossier des pU handelte es sich um folgende Kohorten (Modul 4A, S. 94–95):</p> <ul data-bbox="327 925 1209 1377" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="327 925 1209 1053">• „EXP-1: Nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC mit oder ohne asymptomatische ZNS-Metastasen. Eine vorherige Chemotherapie war im metastasierten Stadium nicht erlaubt. (ITT-Population N = 30 Patienten).</li> <li data-bbox="327 1074 1209 1377">• Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC mit oder ohne asymptomatischen ZNS-Metastasen und Rezidiv: <ul data-bbox="371 1169 1209 1377" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="371 1169 1209 1265">○ EXP-2: nach Therapie mit Crizotinib. Eine vorherige Chemotherapie war im metastasierten Stadium nicht erlaubt. (ITT-Population N = 27 Patienten).</li> <li data-bbox="371 1286 1209 1377">○ EXP-3A: nach Therapie mit Crizotinib und 1 oder 2 Chemotherapieregimen vor oder nach der Therapie mit Crizotinib. (ITT-Population N = 32 Patienten).</li> </ul> </li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ EXP-3B: nach Therapie mit einem ALK-Inhibitor (nicht Crizotinib) mit oder ohne einer beliebigen Anzahl an Chemotherapieregimen, letztes unabhängig vom Krankheitsstadium. (ITT-Population N = 27 Patienten).</li> <li>○ EXP-4: nach 2 vorangegangenen Behandlungen mit ALK-Inhibitoren. Eine beliebige Anzahl an Chemotherpieregimen, unabhängig vom Krankheitsstadium, war zugelassen. (ITT-Population N = 65 Patienten).</li> <li>○ EXP-5: nach 3 vorangegangenen Behandlungen mit ALK-Inhibitoren. Eine beliebige Anzahl an Chemotherapieregimen, unabhängig vom Krankheitsstadium, war zugelassen. (ITT-Population N = 46 Patienten).</li> <li>● EXP-6: Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC mit oder ohne eine beliebige Anzahl vorangegangener Therapien gegen ihre onkologische Erkrankung, mit oder ohne asymptomatische ZNS-Metastasen (ITT-Population N = 47 Patienten).“</li> </ul> <p>Hiervon sind laut pU die drei Kohorten EXP-3B, EXP-4 und EXP-5 relevant für das zugelassene Indikationsgebiet. Dies wird allerdings durch das IQWiG angezweifelt, da der pU die Vorbehandlung der Patienten nicht in allen Fällen als zulassungskonform angegeben hat.</p> <p>Unabhängig hiervon sind die Daten dieser nicht vergleichenden Studie ungeeignet, um einen Zusatznutzen von Lorlatinib gegenüber der ZVT zu zeigen.</p> <p>Es wurden keine Studienergebnisse eingereicht, welche in die IQWiG-Dossierbewertung aufgenommen hätten werden können.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Die eingereichten Daten sind zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Lorlatinib in vorliegender Indikation kann nicht belegt werden. Dies entspricht auch der Bewertung des IQWiG und der Einschätzung des pU.</p>	
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Ein Zusatznutzen von Lorlatinib ist nicht belegt für Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib – als erster Therapie mit ALK-TKIs – oder nach Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - non-small cell lung cancer: <http://www.nccn.org/index.asp> (letzter Zugriff: 12. September 2019). Version 7.2019, Stand: 30. August 2019.
2. Pfizer Europe: Fachinformation "Lorviqua® 25 mg / 100 mg Filmtabletten". Stand: Mai 2019.
3. European Medicines Agency (EMA): Lorviqua® - Lorlatinib: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lorviqua-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lorviqua-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 5. September 2019). London, 28. Februar 2019.
4. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM et al.: Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1654-1667.