



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V**

Lorlatinib

Vom 22. November 2019

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	16
4. Verfahrensablauf .....	16
5. Beschluss .....	18
6. Anhang.....	25
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	25
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>31</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	31
2. Bewertungsentscheidung .....	31
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	31
2.2 Nutzenbewertung .....	31
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	31
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	31
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	31
2.2.4 Therapiekosten.....	31
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>32</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	33
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	37
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	38
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	38
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	40
5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	40

5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) .....	52
5.3	Stellungnahme der Roche Pharma GmbH.....	60
5.4	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH .....	66
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	72
5.6	Stellungnahme der Takeda GmbH .....	77
5.7	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.....	86
5.8	Stellungnahme der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie .....	94
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>108</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	108
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	122

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Lorlatinib ist der 1. Juni 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. Mai 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. September 2019 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualita-

tiv) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Lorlatinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lorlatinib (Lorviqua®) gemäß Fachinformation**

Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:

- Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI);  
oder
- Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lorlatinib als Monotherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien

b) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt:

Best-Supportive-Care

### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Proteinkinaseinhibitoren Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, und Crizotinib sowie die Zytostatika Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Permetrexed, Vindesin und Vinorelbin zugelassen, wobei im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich Carboplatin im Off-label-Use verordnungsfähig ist.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Therapie kommt nicht in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Alectinib: Beschluss vom 19.10.2017

Brigatinib: Beschluss vom 04.07.2019

Ceritinib: Beschluss vom 01.02.2018

Crizotinib: Beschluss vom 15.12.2016

Richtlinien:

Carboplatin: Beschluss vom 18. Oktober 2018 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer III: Carboplatin bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinations-therapie

zu 4. Die im Rahmen der systematischen Recherche zum vorliegenden Anwendungsgebiet identifizierten Leitlinien und Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien zeigen einen äußerst limitierten Evidenzkörper zur Behandlung von Patienten auf, deren Erkrankung unter ALK-TKI-Therapie der zweiten Generation oder Crizotinib und mindestens einem weiteren ALK-Inhibitor fortgeschritten ist. In der Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) wird ausgeführt, dass ALK-positive Patienten mit Versagen von zugelassenen ALK-Inhibitoren nach Möglichkeit in klinischen Studien oder im Rahmen von Compassionate-Use-Programmen mit weiteren ALK-Inhibitoren versorgt werden sollten. Falls dies nicht möglich ist, werden sie mit Chemotherapie entsprechend Wildtyp-Patienten behandelt, wobei der Evidenzgrad dieser Empfehlung gering ist. Die National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guideline empfiehlt nach Progress eines ALK-TKI der zweiten Generation in Abhängigkeit von der Art des Progresses (lokal/systemisch und symptomatisch/asymptomatisch) eine Lokalthherapie, Fortführung der bestehenden Therapie oder Chemotherapie.

Angesichts der limitierten Informationslage wurde ergänzend ein klinischer Experte der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) konsultiert und zu der derzeitigen Versorgungsrealität befragt (Stand: August 2018). Demnach werden Patienten mit ALK-positivem NSCLC nach Versagen eines Zweitgenerations-ALK-TKI in der

Versorgungsrealität zum Teil auch mit einem weiteren Zweitgenerations-ALK-TKI behandelt, ggf. in Abhängigkeit einer zuvor untersuchten Resistenzsituation. Crizotinib wird im Vergleich zu den Zweitgenerations-ALK-TKI als deutlich schwächer wirksam eingeschätzt, weshalb es in der vorliegenden Therapiesituation nicht in Betracht gezogen wird. Des Weiteren wurde vom klinischen Experten der AkdÄ analog den Leitlinienempfehlungen ausgeführt, dass die Patienten in der Versorgungsrealität, sofern kein Einschluss in klinische Studien oder Compassionate-Use-Programme möglich ist, mit einer Chemotherapie analog der Wildtyp-Population behandelt werden. Hierbei solle auf eine platinbasierte Kombinationschemotherapie zurückgegriffen werden, nur wenn dies nicht möglich sei (z.B. Kontraindikationen, reduzierter Allgemeinzustand), wäre auch eine platinfreie Monochemotherapie angezeigt. Ein weiterer Teil der Patienten werde auch ausschließlich symptomorientiert palliativ versorgt, d.h. eine aktive tumorspezifische Therapie werde nicht mehr durchgeführt.

In den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften wurden überdies die neuen Optionen der Therapie mit dem ALK-Inhibitor Brigatinib sowie der Immunchemotherapie in dem vorliegenden Anwendungsgebiet als Therapieoptionen diskutiert. Der therapeutische Stellenwert dieser noch recht neuen Therapien in der Versorgungsrealität ist aus Sicht des G-BA derzeit noch nicht abschließend beurteilbar, weswegen sie bei der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt wurden.

Ausgehend von der nationalen S3-Leitlinie, den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens und unter Berücksichtigung der Aussagen des klinischen Experten stellen die ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie eine Kombinations- oder Monochemotherapie eine geeignete antineoplastische Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Dabei würde ein Single-Komparator-Vergleich die Versorgungsrealität jedoch nicht vollständig abbilden.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Behandlung mit den bislang empfohlenen und in der Praxis angewendeten Therapien nicht angezeigt ist; aufgrund des Risikoprofils, der pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffes (z. B. Überwindung der Blut-Hirn-Schranke) oder der Existenz von Resistenzen. Dies trifft auch auf Patienten zu, für die eine Kombinations- oder Monochemotherapie oder eine Behandlung mit den ALK-TKI Alectinib bzw. Ceritinib aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt. Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).

Auch im Rahmen der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde die vorliegende Festlegung der zVT befürwortet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lorlatinib wie folgt bewertet:

a) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der internationalen, multizentrischen, offenen Phase-I/II-Zulassungsstudie B7461001 herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine einarmige Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Lorlatinib an erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC untersucht wurde. In der Studie wurden sechs Patientenkohorten abhängig von der vorliegenden Treibermutation und ihrer Vorbehandlung gebildet. Für die Nutzenbewertung stellt der pharmazeutische Unternehmer drei Kohorten im Dossier dar.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor. Auf Basis dieser Datenlage ist eine Ableitung eines Zusatznutzens für die beiden Patientengruppen nicht möglich.

Der Zusatznutzen für Lorlatinib in der Therapie von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt oder für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt, ist somit nicht belegt.

### 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Lorviqua mit dem Wirkstoff Lorlatinib.

Lorlatinib wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach: Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

a) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt

und

b) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

Patientengruppe a)

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien

Patientengruppe b)

Best-Supportive-Care

Der pharmazeutische Unternehmer zieht zum Nachweis des Zusatznutzens Daten der ein-armigen Zulassungsstudie B7461001 heran. Im Dossier legt er für die Bewertung des Zusatznutzens von Loratinib keine direkt vergleichenden Studien oder Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Auf Basis der vorgelegten Nachweise kann der Zusatznutzen nicht bewertet werden. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier zu der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen ist mit Unsicherheiten behaftet, da diese hauptsächlich auf Therapien mit Zytostatika vor der Einführung der ALK-TKIs in die Versorgung abstellen.

Insgesamt werden die Quellen und die Herleitung im vorliegenden Dossier dahingehend bewertet, dass diese keine bessere Schätzung darstellt als die Quellen und Herleitung zu den Patientenzahlen im Beschluss zu Alectinib. Für den vorliegenden Beschluss werden daher die Angaben zu den Patienten aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Alectinib vom 19. Oktober 2017 verwendet, dem folgende Herleitung zugrunde liegt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 – 82 %.  
(64 802 - 112 265 Patienten)
2. Davon befinden sich 61,6 - 66,1 % der Patienten im Stadium IIIB / IV.  
(39 918 - 74 207 Patienten)
3. Der Anteil der Patienten mit ALK-positivem Tumor liegt bei 2 – 7 %.  
(798 – 5194 Patienten)
4. Der Anteil von Patienten mit einer Crizotinib-Zweitlinientherapie liegt bei 29 %.  
(231 – 1506 Patienten)
5. Ein Anteil von 86,8 % der deutschen Bevölkerung ist GKV-versichert.  
(201 – 1307 Patienten)
6. Für 80,9 % der Patienten kommt eine weitere systemische Therapie infrage  
(ca. 160 – 1060 Patienten)

7. Für 19,1 % der Patienten kommt keine weitere systemische Therapie infrage (ca. 40 – 250 Patienten)

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lorviqua® (Wirkstoff: Lorlatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Oktober 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lorlatinib soll durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2019).

Die Grundlage für die Kostenangabe bildet die in der Fachinformation für Lorviqua® (Stand: August 2019) empfohlene Dosierung für die Behandlung mit Lorlatinib.

Laut Fachinformation (Cisplatin Accord (Stand: 04/2015) wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin 75 - 100 mg/m<sup>2</sup>, in Kombination mit Docetaxel oder Pemetrexed 75 mg/m<sup>2</sup> und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>.

Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt. Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m<sup>2</sup> bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve). Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird laut Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von AUC 6.0 abgestellt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lorlatinib	1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TK; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt:				
eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien				
Alectinib	2 x täglich	365	1	365
Ceritinib	1 x täglich	365	1	365
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	3	51
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Gemcitabin	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3	39
Vinorelbin	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52 Zyklen	1	52
b) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt:				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

#### Verbrauch:

Die Körperoberfläche wird mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,0 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2017 = 1,90 m<sup>2</sup> (Rechnen mit 2 Nachkommastellen) errechnet. Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren aufgrund des Anwendungsgebietes nicht zu berücksichtigen.<sup>2</sup>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lorlatinib	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt:					
eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien					
Alectinib	600 mg	1.200 mg	8 x 150 mg	365	2920 x 150 mg
Ceritinib	450 mg	450 mg	3 x 150 mg	365	1.095 x 150 mg
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>					

<sup>2</sup>Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 26.09.2019]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17	17 x 100 mg + 17 x 50 mg
	80 mg/m <sup>2</sup> = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17	17 x 100 mg + 17 x 50 mg + 17 x 10 mg
	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	17	34 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	17	17 x 600 mg + 17 x 450 mg
+ Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	34	34 x 50 mg
	30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34	34 x 50 mg + 34 x 10 mg
+ Gemcitabin	1250 mg/m <sup>2</sup> = 2375 mg	2375 mg	1 x 2000 mg + 2 x 200 mg	34	34 x 2000 mg + 68 x 200 mg
+ Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17	17 x 160 mg
+ Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17	34 x 100 mg + 17 x 150 mg
+ Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17	34 x 500 mg
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	17	17 x 600 mg + 17 x 450 mg
+ nab-Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	51	102 x 100 mg
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)</i>					
Gemcitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> = 1900 mg	1900 mg	1 x 2.000 mg	39	39 x 2.000 mg
Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	52	52 x 50 mg
	30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg	52	52 x 50 mg + 52 x 10 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
b) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt:					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Lorlatinib	30 FTA	7.815,40 €	1,77 €	443,07 €	7.370,56 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Alectinib	224 HKP	5.976,57 €	1,77 €	338,05 €	5.636,75 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,51 €	1,77 €	13,74 €	285,00 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	227,91 €	1,77 €	10,29 €	215,85 €
Ceritinib	90 HKP	5.504,20 €	1,77 €	0,00 €	5.502,43 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,26 €	1,77 €	3,10 €	71,39 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,37 €	1,77 €	1,73 €	43,87 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,20 €	1,77 €	0,30 €	15,13 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	1.397,30 €	1,77 €	175,44 €	1.220,09 €
Gemcitabin 2.000 mg	1 IFK	193,90 €	1,77 €	8,68 €	183,45 €
Gemcitabin 200 mg	1 IFK	28,51 €	1,77 €	0,83 €	25,91 €
nab-Paclitaxel	1 PIS	429,03 €	1,77 €	23,15 €	404,11 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	360,21 €	1,77 €	16,57 €	341,87 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	535,25 €	1,77 €	24,88 €	508,60 €
Pemetrexed	1 PIK	2.533,24 €	1,77 €	558,64 €	1.972,83 €
Vinorelbin 50 mg	10 IFK	1.424,23 €	1,77 €	67,07 €	1.355,39 €
Vinorelbin 10 mg	10 IFK	293,68 €	1,77 €	13,42 €	278,49 €
Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche; FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskon-					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zentrat; HKP = Hartkapseln; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2019

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel unterliegen den Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (so genannte OTC-Arzneimittel) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Arzneimittel unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung, sondern gemäß § 129 Absatz 5a SGB V gilt bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 SGB V ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte <sup>3</sup>	Kosten pro Leistung <sup>4</sup>	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Cisplatin</b>				
<b>Antiemetische Behandlung</b>				
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.				
<b>Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag</b>				
10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €, 9,81 €)	9,11 €	17	154,87 €
<b>Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag</b>				
10 x 1 000 ml: 35,47 €	32,58 € (1,77 €, 1,12 €)	9,77 € - 15,12 €	17	166,16 € - 257,06 €
10 x 500 ml: 22,72 €	20,89 € (1,14 €, 0,69 €)			
<b>Pemetrexed</b>				
<b>Prämedikation: Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral</b>				
100 x 4 mg: 79,21 € (FB)	72,04 € (1,77 €, 5,40 €)	1,44 €	51	73,48 €
<b>Folsäure: 350 - 1 000 µg/Tag<sup>5</sup>, oral</b>				
100 x 400 µg: 15,55 €	12,63 € (0,78 €, 2,14 €)	0,13 € - 0,25 €	365	46,10 € - 92,20 €
<b>Vitamin B12: 1 000 µg/Tag, i.m.</b>				
10 x 1 000 µg: 7,40 € (FB)	6,70 € (0,37 €, 0,32 €)	0,70 €	6	4,03 €
<b>Paclitaxel</b>				
<b>Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral</b>				
20 x 20 mg: 53,75 € (FB)	51,98 € (1,77 €, 0,00€)	5,20 €	17	88,37 €
<b>Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.</b>				
5 x 4 mg: 18,56 €	14,82 € (1,77€, 1,97 €)	5,93 € <sup>6</sup>	17	100,78 €
<b>Ranitidin: 50 mg/Tag, i.v.</b>				
5 x 50 mg: 15,02 €	13,06 € (1,77€, 0,19 €)	2,61 €	17	44,40 €

<sup>3</sup> §130 SGB V und § 130a SGB V

<sup>4</sup> Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für den Verbrauch pro Behandlungstag

<sup>5</sup> Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosis-spanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosis-spanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.

<sup>6</sup> Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg).

Quelle: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018:

[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. August 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 2. April 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 29. Mai 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lorlatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Mai 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lorlatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. August 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. September 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. September 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Oktober 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 29. Oktober 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. November 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	21. August 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. April 2019	Anpassung des AWG nach Positive Opinion Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Oktober 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Oktober 2019 22. Oktober 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. Oktober 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. November 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. November 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lorlatinib**

Vom 22. November 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. November 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. November 2019 (BAnz AT 05.12.2019 B4), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lorlatinib wie folgt ergänzt:**

## Lorlatinib

Beschluss vom: 22. November 2019  
In Kraft getreten am: 22. November 2019  
BAnz AT 17.12.2019 B1

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Mai 2019):**

Lorviqua als Monotherapie, wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach: Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI); oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- a) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Best-Supportive-Care

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt:

ca. 160 bis 1060 Patienten

- b) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt:

ca. 40 bis 250 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lorviqua® (Wirkstoff: Lorlatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Oktober 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lorlatinib soll durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

- a) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lorlatinib	89.675,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien	
Alectinib	73.479,06 €
Ceritinib	66.946,23 €
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</i>	
<i>Cisplatin plus Docetaxel</i>	
Cisplatin	1.959,42 €
Docetaxel	20.741,53 €
Gesamt:	22.700,95 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	321,03 € - 411,93 €
<i>Cisplatin plus Gemcitabin</i>	
Cisplatin	1.959,42 € - 2.427,26 €
Gemcitabin	7.999,18 €
Gesamt:	9.958,60 € - 10.426,44 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	321,03 € - 411,93 €
<i>Cisplatin plus Paclitaxel</i>	
Cisplatin	2.216,63 €
Paclitaxel	20.269,78 €
Gesamt:	22.486,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	554,57 € - 645,47 €
<i>Cisplatin plus Pemetrexed</i>	
Cisplatin	1.959,42 €
Pemetrexed	67.076,22 €
Gesamt:	69.035,64 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	444,63 € - 581,63€
<i>Cisplatin plus Vinorelbin</i>	
Cisplatin	1.959,42 € - 2.427,26 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Vinorelbin	4.608,33 € - 5.555,19 €
Gesamt:	6.567,75 € - 7.982,45 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	321,03 € - 411,93 €
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)	
<i>Carboplatin plus Docetaxel</i>	
Carboplatin	8.514,45 €
Docetaxel	20.741,53 €
Gesamt:	29.255,98 €
<i>Carboplatin plus Gemcitabin</i>	
Carboplatin	8.514,45 €
Gemcitabin	7.999,18 €
Gesamt:	16.513,63 €
<i>Carboplatin plus Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8.514,45 €
Paclitaxel	20.269,78 €
Gesamt:	28.784,23 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	233,55 €
<i>Carboplatin plus Pemetrexed</i>	
Carboplatin	8.514,45 €
Pemetrexed	67.076,22 €
Gesamt:	75.590,67 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	123,60 € - 169,70 €
<i>Carboplatin plus Vinorelbin</i>	
Carboplatin	8.514,45 €
Vinorelbin	4.608,33 € - 5.555,19 €
Gesamt:	13.122,78 € - 14.069,64 €
<i>Carboplatin plus nab-Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8.514,45 €
nab-Paclitaxel	41.219,22 €
Gesamt:	49.733,67 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).</i>	
Gemcitabin	7.154,55 €
Vinorelbin	7.048,03 € - 8.496,18 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2019)

- b) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lorlatinib	89.675,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2019)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr <sup>7</sup>	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
entfällt					
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2.754 €

<sup>7</sup> rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr <sup>7</sup>	Kosten pro Patient pro Jahr
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2.754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	51	4.131 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Gemcitabin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	39	3.159 €
Vinorelbin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	52	4.212 €

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 22. November 2019 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 22. November 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung**  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen**  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
**Lorlatinib**

Vom 22. November 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. November 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. November 2019 (BANz AT 05.12.2019 B4), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lorlatinib wie folgt ergänzt:

**Lorlatinib**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Mai 2019):

Lorviqua als Monotherapie, wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach: Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI); oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



### 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt:

ca. 160 bis 1060 Patienten

b) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt:

ca. 40 bis 250 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lorviqua® (Wirkstoff: Lorlatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Oktober 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lorlatinib soll durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten je Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Lorlatinib	89 675,15 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien</b>	
Alectinib	73 479,06 €
Ceritinib	66 946,23 €
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</i>	
<i>Cisplatin plus Docetaxel</i>	
Cisplatin	1 959,42 €
Docetaxel	20 741,53 €
Gesamt:	22 700,95 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	321,03 € – 411,93 €
<i>Cisplatin plus Gemcitabin</i>	
Cisplatin	1 959,42 € – 2 427,26 €
Gemcitabin	7999,18 €
Gesamt:	9 958,60 € – 10 426,44 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	321,03 € – 411,93 €
<i>Cisplatin plus Paclitaxel</i>	
Cisplatin	2 216,63 €
Paclitaxel	20 269,78 €
Gesamt:	22 486,41 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapekosten je Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	554,57 € – 645,47 €
<i>Cisplatin plus Pemetrexed</i>	
Cisplatin	1 959,42 €
Pemetrexed	67 076,22 €
Gesamt:	69 035,64 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	444,63 € – 581,63 €
<i>Cisplatin plus Vinorelbin</i>	
Cisplatin	1 959,42 € – 2 427,26 €
Vinorelbin	4 608,33 € – 5 555,19 €
Gesamt:	6 567,75 € – 7 982,45 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	321,03 € – 411,93 €
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)	
<i>Carboplatin plus Docetaxel</i>	
Carboplatin	8 514,45 €
Docetaxel	20 741,53 €
Gesamt:	29 255,98 €
<i>Carboplatin plus Gemcitabin</i>	
Carboplatin	8 514,45 €
Gemcitabin	7 999,18 €
Gesamt:	16 513,63 €
<i>Carboplatin plus Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8 514,45 €
Paclitaxel	20 269,78 €
Gesamt:	28 784,23 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	233,55 €
<i>Carboplatin plus Pemetrexed</i>	
Carboplatin	8 514,45 €
Pemetrexed	67 076,22 €
Gesamt:	75 590,67 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	123,60 € – 169,70 €
<i>Carboplatin plus Vinorelbin</i>	
Carboplatin	8 514,45 €
Vinorelbin	4 608,33 € – 5 555,19 €
Gesamt:	13 122,78 € – 14 069,64 €
<i>Carboplatin plus nab-Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8 514,45 €
nab-Paclitaxel	41 219,22 €
Gesamt:	49 733,67 €
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).</i>	
Gemcitabin	7 154,55 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten je Patient
Vinorelbín	7 048,03 € – 8 496,18 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2019)

- b) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten je Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lorlatinib	89 675,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2019)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr*	Kosten pro Patient pro Jahr
--------------------------	------------------	--------------------	-------------------	------------------------------	-----------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel:

entfällt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Vinorelbín	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	51	4 131 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Gemcitabin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	39	3 159 €
Vinorelbín (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	52	4 212 €

\* rechnerisch auf ein Jahr standardisiert



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 22. November 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 22. November 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Mai 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Lorlatinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. September 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



---

## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lorlatinib

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lorlatinib
- **Handelsname:** Lorviqua®
- **Therapeutisches Gebiet:** nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.09.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.09.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte November 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-06-01-D-451)

### Modul 1

(PDF 262,24 kB)

### Modul 2

(PDF 505,59 kB)

### Modul 3

(PDF 2,04 MB)

### Modul 4

(PDF 2,61 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,12 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lorlatinib (Lorviqua®)

Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:

- Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI);

oder

- Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lorlatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit anaplastischem Lymphomkinase (ALK) positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist unter Alectinib oder Certinib als erstem ALK-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) oder Crizotinib und mindestens einem weiteren ALK-TKI, ist:

a) Für 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 Mono-Chemotherapien

b) Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt:

Best Supportive Care

Stand der Information: April 2019

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.09.2019 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 355,42 kB)

## Stellungnahmen

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.09.2019
  - Mündliche Anhörung: 07.10.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.09.2019 per **E-Mail** an.

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**  
(Word 155,50 kB)

#### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.09.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lorlatinib - 2019-06-01-D-451*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 07.10.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.09.2019 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte November 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

**Letzte Änderungen** | als **RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7.10.2019 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Lorlatinib**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	23.09.2019
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	23.09.2019
Roche Pharma AG	18.09.2019
Lilly Deutschland GmbH	18.09.2019
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.09.2019
Takeda GmbH	23.09.2019
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)	23.09.2019
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie AIO - Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie	23.09.2019

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Pfizer Pharma GmbH</b>						
Moran, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schmitter, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Brinkmann, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wohlleben, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)</b>						
Ludwig, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Spehn, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Roche Pharma AG</b>						
Bender, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
<b>Lilly Deutschland GmbH</b>						
Krause, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Killer, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Takeda GmbH</b>						
Granold, Hr. Dr.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Ackermann, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie							
Wörmann, Prof. Dr.	Hr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AIO - Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie							
Eberhardt, Dr.	Hr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	23. September 2019
Stellungnahme zu	Lorlatinib (Lorviqua®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lorlatinib ist ein neuer Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI. Bei Lorlatinib handelt es sich um einen oral anwendbaren, hoch selektiven und Zentrales Nervensystem (ZNS)-gängigen ALK-TKI der dritten Generation, der speziell entwickelt wurde, um die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und bei einer Vielzahl von Resistenzmutationen zu wirken. (1, 2) Lorlatinib wurde am 06.05.2019 in Europa zugelassen und ist seit dem 01.06.2019 in Deutschland verfügbar.</p> <p>Die Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde auf Basis der einarmigen Studie B7461001 (NCT01970865) durchgeführt, in welcher die Wirksamkeit und Sicherheit von Lorlatinib an erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem oder ROS1 (Reaktive Sauerstoffspezies (<i>Reactive Oxygen Species</i>))-positivem NSCLC untersucht wurde. Diese Studie war auch Grundlage der Zulassung in Europa. In seiner Nutzenbewertung stellt das IQWiG auf Basis der einarmigen Zulassungsstudie B7461001 keinen Zusatznutzen für Lorlatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet fest und folgt damit der Einschätzung von Pfizer. (3)</p> <p>Im Hinblick auf die vorliegende Evidenz ist die Aussagesicherheit gemäß den Kriterien im Nutzenbewertungsverfahren zu gering, um in Abwesenheit dramatischer Effekte einen Zusatznutzen gemäß den Anforderungen der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) abzuleiten. Obwohl Pfizer der Bewertung des IQWiGs laut Verfahrensordnung zustimmt, ist es aus Sicht von Pfizer dennoch wichtig den Bedarf und den klinischen Nutzen von Lorlatinib bei der Bewertung zu beachten und die</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorliegende Evidenz in den Kontext anderer verfügbarer Therapieoptionen zu stellen.</p> <p>Das Lungenkarzinom gehört aufgrund der vergleichsweise niedrigen relativen 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 20 % bei Frauen und 15 % bei Männern zu den prognostisch ungünstigen Tumoren, wie das Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI) in seinem Bericht „Krebs in Deutschland für 2013/2014“ schreibt. (4) Etwa 75 % aller Lungentumore sind dem nicht-kleinzelligen Typ (NSCLC) zuzuordnen. Eine Unterform davon ist das ALK-positive NSCLC, es macht 3-7 % aller NSCLC-Fälle aus. Für diese Patientengruppe stehen zwar bereits zugelassene ALK-TKI zur Verfügung, im Verlauf der Therapie kommt es aber zur Resistenzbildung und zum Progress. Häufig ist ein solches Therapieversagen mit einer ZNS-Progression verbunden, die bislang äußerst schwer zu behandeln war. Bisher stand bei Therapieversagen nur die Chemotherapie zur Verfügung. Eine retrospektive Analyse von Lin et al, präsentiert auf dem diesjährigen Treffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO), zeigte, dass die Wirkung einer platinbasierten Chemotherapie nach Versagen eines 2. Generations ALK-TKI wie Alectinib oder Ceritinib limitiert ist und dass die Patienten von einer weitergehenden Therapie mit einem ALK-TKI der dritten Generation profitieren können. Lorlatinib schließt genau diese Lücke und deckt den Bedarf einer Folgetherapie nach Versagen der 2. Generations-ALK-TKI, die mittlerweile auch in den Leitlinien und im klinischen Alltag als Mittel der Wahl gelten. (5, 6)</p> <p><b>Resistenzmutationen</b></p> <p>Das hochpotente ZNS-gängige Lorlatinib zeigt das breiteste Wirkspektrum sowohl bei Progress nach einem oder mehreren ALK-TKI als auch gegen die bisher bekannten ALK-Resistenzmutationen. Es ist der einzige ALK-TKI mit Aktivität gegenüber einer der häufigsten ALK-Resistenzmutation G1202R (siehe Tabelle 1).(1, 7)</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
<p>Tabelle 1: Wirksamkeit von Lorlatinib bei verschiedenen ALK-Resistenzmutationen für die Kohorten EXP-2 bis EXP-5 (Genotypisierung mittels Plasma oder Tumorgewebe), angepasst an Shaw 2019 (1)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ALK-Mutationen</th> <th>No.</th> <th>ORR (95% KI), %</th> <th>Medianes DOR, Monate (95% KI)</th> <th>Medianes PFS, Monate (95% KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>G1202R/del</td> <td>28</td> <td>57 (37 bis 76)</td> <td>7 (6.1 bis 24.4)</td> <td>8.2 (5.6 bis 25.6)</td> </tr> <tr> <td>F1174X</td> <td>12</td> <td>42 (15 bis 72)</td> <td>NE (5.7 bis NE)</td> <td>7.4 (2.8 bis NE)</td> </tr> <tr> <td>L1196M</td> <td>12</td> <td>67 (35 bis 90)</td> <td>NE (5.2 bis NE)</td> <td>NE (2.8 bis NE)</td> </tr> <tr> <td>G1269A</td> <td>9</td> <td>89 (52 bis 100)</td> <td>NE (5.6 bis NE)</td> <td>NE (8.2 bis NE)</td> </tr> <tr> <td>I1171X</td> <td>8</td> <td>75 (35 bis 97)</td> <td>4.2 (2.8 bis 4.2)</td> <td>5.5 (4.1 bis 6.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>ALK: Anaplastische-Lymphomkinase; DOR: Dauer des Ansprechens; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; ORR: Objektive Ansprechrte; PFS: Progressionsfreies Überleben</p>					ALK-Mutationen	No.	ORR (95% KI), %	Medianes DOR, Monate (95% KI)	Medianes PFS, Monate (95% KI)	G1202R/del	28	57 (37 bis 76)	7 (6.1 bis 24.4)	8.2 (5.6 bis 25.6)	F1174X	12	42 (15 bis 72)	NE (5.7 bis NE)	7.4 (2.8 bis NE)	L1196M	12	67 (35 bis 90)	NE (5.2 bis NE)	NE (2.8 bis NE)	G1269A	9	89 (52 bis 100)	NE (5.6 bis NE)	NE (8.2 bis NE)	I1171X	8	75 (35 bis 97)	4.2 (2.8 bis 4.2)	5.5 (4.1 bis 6.9)
ALK-Mutationen	No.	ORR (95% KI), %	Medianes DOR, Monate (95% KI)	Medianes PFS, Monate (95% KI)																														
G1202R/del	28	57 (37 bis 76)	7 (6.1 bis 24.4)	8.2 (5.6 bis 25.6)																														
F1174X	12	42 (15 bis 72)	NE (5.7 bis NE)	7.4 (2.8 bis NE)																														
L1196M	12	67 (35 bis 90)	NE (5.2 bis NE)	NE (2.8 bis NE)																														
G1269A	9	89 (52 bis 100)	NE (5.6 bis NE)	NE (8.2 bis NE)																														
I1171X	8	75 (35 bis 97)	4.2 (2.8 bis 4.2)	5.5 (4.1 bis 6.9)																														
<p><b>B</b> Prior Second-Generation TKI(s) (EXP3B to EXP5)</p> <p>The figure consists of three pie charts. The first chart, labeled 'cfDNA', shows a large blue slice for G1202R and a smaller red slice for F1174X. The second chart, 'Tumor Tissue (archival or de novo)', shows a large blue slice for G1202R/del, a red slice for F1174X, and a purple slice for I1171X. The third chart, 'Tumor Tissue (de novo)', shows a large blue slice for G1202R/del, a red slice for F1174X, and a purple slice for I1171X. A legend below the charts lists 18 different ALK mutations with corresponding color swatches.</p>																																		

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abbildung 1: ALK-Resistenzmutationen bei Patienten nach Therapieversagen mit mindestens einem ALK-TKI der zweiten Generation (1)</p> <p>Die Arbeit von Gainor et al zeigte bereits 2016, dass ALK-Resistenzmutationen bei rund 20 % der Patienten entstehen, welche einen Progress ihrer Erkrankung nach einer Therapie mit Crizotinib erlitten. Bei den ALK-TKI Ceritinib und Alectinib zeigt sich mit 56% ein noch höherer Anteil von Patienten mit einer klinisch relevanten Resistenzmutation die schlussendlich zum Progress der Erkrankung führt. (8-10) Bestimmte ALK-Resistenzmutationen, wie z. B. G1202R, treten unter der Behandlung mit ALK-TKI der zweiten Generation häufiger auf als unter Behandlung mit Crizotinib. (1, 7) Sie sind im Verlauf bisher schwer zu behandeln. Lorlatinib ist auch bei diesen Resistenzmutationen wirksam und schließt damit eine Therapielücke und deckt den hohen therapeutischen Bedarf in dieser Situation. (1)</p> <p><b>ZNS-Metastasen</b></p> <p>Neben der Resistenzentwicklung resultiert ein medizinischer Bedarf aus der hohen Inzidenz von ZNS-Metastasen bei Patienten mit ALK-positiven NSCLC. (11) Bis zu 70 % der Patienten mit ALK-positivem NSCLC entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung ZNS-Metastasen. (12-15) Für Lorlatinib zeigte sich in klinischen Studien eine hohe ZNS-Gängigkeit. (1, 16, 2) Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC haben aufgrund der Entwicklung von ZNS-Metastasen eine sehr ungünstige Prognose. Ohne zielgerichtete Therapien liegt das mediane Gesamtüberleben (OS) bei diesen Patienten gerade einmal bei 7 Monaten. (17-19) Bei Wirkstoffen mit einem geringen intrakraniellen Ansprechen lassen sich Auftreten und Wachstum von ZNS-Metastasen nur in geringem Maße kontrollieren. Diese führen zu belastenden und für den Patienten schwer ertragbaren Symptomen, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, bis hin zu epileptischen Anfällen und ziehen eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität nach sich. (5, 18, 20-22)</p> <p>Für Patienten mit progredienter Erkrankung nach Behandlung mit einem ALK-TKI</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der zweiten Generation besteht somit Bedarf an Therapien mit hoher intrakranieller Aktivität. Bisher war keine adäquate Therapie verfügbar.</p> <p>Die Studie B7461001 zeigt, dass unter Behandlung mit Lorlatinib bei rund der Hälfte der Patienten mit Progress und ZNS-Metastasen (EXP-3B 41,7 %, EXP-4 55,6 %, EXP-3B 39,5 %), die bereits eine zielgerichtete Therapie mit mindestens einem ALK-Inhibitor der zweiten Generation erhielten, ein intrakranielles Ansprechen erreicht wurde. (23, 2, 16)</p> <p><b>Erfahrungen aus Härtefallprogrammen</b></p> <p>Der beschriebene klinische Bedarf am hochpotenten ZNS-gängigen Lorlatinib zeigt sich auch in den in mehreren Ländern durchgeführten Härtefallprogrammen, in denen Lorlatinib als Option nach Progress der zugelassenen ALK-TKI angeboten wurde. Im Rahmen des Härtefallprogramms in Deutschland wurden etwa 45 Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC (nach zahlreichen Vortherapien gemäß Einschlusskriterien) versorgt. (24) In das Härtefallprogramm der Türkei wurden 55 Patienten mit ALK-positiven NSCLC eingeschlossen, die auch bereits ausgewertet wurden. Diese klinischen Daten aus der Versorgung wurden auf dem kürzlich stattgefundenen Weltlungenkongress präsentiert. Bei Patienten mit ALK-positiven NSCLC konnte ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 14,7 Monaten und eine 1-Jahresüberlebensrate von 65% erreicht werden. (25) Im österreichischen Härtefallprogramm wurden 24 Patienten mit ALK-positivem NSCLC analysiert. Auch hier zeigte sich ein medianes PFS von 7,8 Monaten bei stark vorbehandelten Patienten (mehrere Chemotherapien und ALK-TKI) (26). Weiterhin erwies sich Lorlatinib als generell gut verträglich. (23, 16, 2) Setzt man die Chemotherapie als mögliche Alternative zu Lorlatinib in den Kontext so wird die Patientenrelevanz besonders deutlich. Bei der Chemotherapie konnten nur knapp 4 Monate PFS erreicht werden, wie Lin et al zeigten. (27) Zu-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sammengefasst lässt sich in den bisher ausgewerteten Härtefallprogrammen ein 2-3fach verlängertes PFS mit Lorlatinib als neue Therapieoption bei Progress nach einem oder mehreren ALK-TKI ableiten. (25-27)</p> <p>Dieser Unterschied im PFS und die Wirksamkeit im ZNS macht Lorlatinib zu einer wichtigen Option beim fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC. Lorlatinib stellt für die betroffenen Patienten die letzte Option für eine potentielle Verzögerung des Krankheitsverlaufes ohne die deutlichen Einschränkungen in der Lebensqualität und die Nebenwirkungen einer Chemotherapie dar.</p> <p>Lorlatinib ist somit eine relevante und wirksame Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht Pfizer einen relevanten klinischen Nutzen für Lorlatinib im Anwendungsgebiet, obwohl die vorliegende einarmige Studie B7461001 in Abwesenheit dramatischer Effekte keine Ableitung eines Zusatznutzen gemäß den Anforderungen der G-BA-VerfO erlaubt.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.6 Zeile 28ff	<p><b>Kritik des IQWiG</b></p> <p><i>„Für die vom pU herangezogenen 3 Kohorten sind die Kriterien für die Vorbehandlung breiter gefasst. Inwieweit die Vorbehandlungen in den 3 vom pU dargestellten Kohorten dennoch der Zulassung entsprechen, thematisiert der pU in Modul 4 A des Dossiers nicht. 1 Publikation zur Studie [3] ist zu entnehmen, dass die Vorbehandlung von Patientinnen und Patienten in der Kohorte EXP-3B mehrheitlich der Zulassung entspricht.</i></p> <p><i>Von 28 Patientinnen und Patienten hatten 26 (92,9 %) als Vorbehandlung Alectinib bzw. Ceritinib in der Erstlinientherapie erhalten, nur jeweils 1 Patientin oder 1 Patient war mit Brigatinib bzw. Entrectinib vorbehandelt. Die Publikation enthält keine separaten Informationen zur Vorbehandlung für die Kohorten EXP-4 und EXP-5.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Keiner der 65 Patienten in Kohorte EXP-4 (2 vorangegangene Behandlungen mit ALK-TKI und eine beliebige Anzahl an Chemotherpieregimen) oder der 46 Patienten in Kohorte EXP-5 (3 vorangegangene Behandlungen mit ALK-TKI und eine beliebige Anzahl an Chemotherpieregimen) erhielt eine Vorbehandlung, die nicht der Zulassung entsprach. (28)</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: keine	
S.12 Zeile 1-6	<p><b>Kritik des IQWiG</b></p> <p><i>„Darüber hinaus konnte in der Studie B7461001 die Lorlatinib-dosis bei Unverträglichkeit in 3 Schritten von 100 mg täglich über 75 mg und 50 mg bis auf 25 mg täglich reduziert werden. Dies entspricht nicht den Vorgaben der Fachinformation, in der nur eine Reduktion in 2 Schritten über 75 mg auf 50 mg täglich vorgesehen ist. Der pU adressiert diese Diskrepanz im vorgelegten Dossier nicht, was aber ohne Konsequenz bleibt, da die Daten für die vorliegende Nutzenbewertung ungeeignet sind.“</i></p> <p>Anmerkung: Eine Dosisreduktion auf 25 mg Lorlatinib betraf bei den betrachteten Kohorten EXP-3B, EXP-4 und EXP-5 insgesamt nur 3 Patienten (2,2 %), die sich auf 2 Patienten (3,1 %) in Kohorte EXP-4 und 1 Patienten (2,2 %) in Kohorte EXP-5 aufteilten. (29) Aufgrund des geringen Anteils von Patienten mit einer Dosisreduktion auf 25 mg Lorlatinib ist von keinem Einfluss auf die Ergebnisse der dargestellten Endpunkte auszugehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

## Literaturverzeichnis

1. Shaw, A. T., Solomon, B. J., Besse, B., Bauer, T. M., Lin, C.-C. et al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2019; JCO1802236.
2. Solomon, B. J., Besse, B., Bauer, T. M., Felip, E., Soo, R. A. et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *The Lancet. Oncology* 2018; 19(12): 1654-1667.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lorlatinib (NSCLC) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung. Auftrag: A19-48 [online]. Stand: 29.08.2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3096/2019-06-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Lorlatinib\\_D-451.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3096/2019-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lorlatinib_D-451.pdf) [Zugriff: 02.09.2019]. 2019.
4. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/2014 [online]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_inhalt.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html) [Zugriff: 20.08.2018]. 2017.
5. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2019 - January 18, 2019 [online]. Stand: 18.01.2019. URL: <http://www.nccn.org/professionals/> [Zugriff: 19.02.2019]. 2019.
6. Planchard, D., Hellmann, M. D., Peters, S., Popat, S., Kerr, K. et al. ESMO Guidelines Committee - Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 2018; 29(Supplement\_4): iv192-iv237.
7. Gainor, J. F., Dardaei, L., Yoda, S., Friboulet, L., Leshchiner, I. et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer discovery* 2016; 6(10): 1118-1133.
8. Dong, X., Fernandez-Salas, E., Li, E., Wang, S. Elucidation of Resistance Mechanisms to Second-Generation ALK Inhibitors Alectinib and Ceritinib in Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Neoplasia* 2016; 18(3): 162-71.
9. Ignatius Ou, S. H., Azada, M., Hsiang, D. J., Herman, J. M., Kain, T. S. et al. Next-generation sequencing reveals a Novel NSCLC ALK F1174V mutation and confirms ALK G1202R mutation confers high-level resistance to alectinib (CH5424802/RO5424802) in ALK-rearranged NSCLC patients who progressed on crizotinib. *J Thorac Oncol* 2014; 9(4): 549-53.
10. Katayama, R., Friboulet, L., Koike, S., Lockerman, E. L., Khan, T. M. et al. Two novel ALK mutations mediate acquired resistance to the next-generation ALK inhibitor alectinib. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2014; 20(22): 5686-96.
11. Peters, S., Camidge, D. R., Shaw, A. T., Gadgeel, S., Ahn, J. S. et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 2017; 377(9): 829-838.
12. Mok, T., Spigel, D., Felip, E., De Marinis, F., Ahn, M. J. et al. ASCEND-2: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients with ALK-rearranged non-small lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib. *ASCO* 2015, Abstract 80592015.
13. Shaw, A. T., Mehra, R., Tan, D. S. W., Felip, E., Chow, L. Q. et al. Evaluation of ceritinib-treated patients with anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and

brain metastases in the ASCEND-1 study. Abstract 1293P. Ann Oncol 2014; 25 (Suppl. 4): iv426-iv470.

14. Gadgeel, S. M., Gandhi, L., Riely, G. J., Chiappori, A. A., West, H. L. et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. The Lancet Oncology 2014; 15(10): 1119-1128.

15. Shaw, A. T., Kim, D. W., Mehra, R., Tan, D. S., Felip, E. et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine 2014; 370(13): 1189-97.

16. Shaw, A. T., Felip, E., Bauer, T. M., Besse, B., Navarro, A. et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. The Lancet. Oncology 2017; 18(12): 1590-1599.

17. Xiang, Z., Chen, J., Zhang, H., Shen, L., Wei, Q. Whole brain radiotherapy-based combined modality treatment of brain metastases from non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of prognostic factors. Oncology research and treatment 2015; 38(1-2): 35-40.

18. Sperduto, P. W., Kased, N., Roberge, D., Xu, Z., Shanley, R. et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol 2012; 30(4): 419-25.

19. Kim, D.-W., Tiseo, M., Ahn, M.-J., Reckamp, K. L., Holmskov Hansen, K. et al. Brigatinib (BRG) in patients (pts) with crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): First report of efficacy and safety from a pivotal randomized phase (ph) 2 trial (ALTA). Journal of Clinical Oncology 2016; 34(15\_suppl): 9007-9007.

20. Landi, L., Cappuzzo, F. Achievements and future developments of ALK-TKIs in the management of CNS metastases from ALK-positive NSCLC. Transl Lung Cancer Res 2016; 5(6): 579-587.

21. Chang, E., Wefel, J., Hess, K., Allen, P., Lang, F. et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2009; 10(11): 1037-1044.

22. Shaw, A. T., Kim, D. W., Nakagawa, K., Seto, T., Crinò, L. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. The New England journal of medicine 2013; 368(25): 2385-94.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Modul 4A - Lorlatinib (Lorviqua®). Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI [online]. Stand: 29.05.2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3095/2019-05-29\\_Modul4A\\_Lorlatinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3095/2019-05-29_Modul4A_Lorlatinib.pdf) [Zugriff: 18.09.2019]. 2019.

24. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Härtefallprogramme / Compassionate Use. Lorlatinib. [online] [Zugriff: 16.09.2019]. 2019.

25. Kilickap, S., et al. Lorlatinib in ALK-or ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Experience from an Early Access Program in Turkey. 2019.

26. Hochmair, M., Weinlinger, C., Fabikan, H., Illini, O., Krenbek, D. et al. Treatment observations and clinical experience with Lorlatinib in pretreated ALK or ROS1 rearranged NSCLC patients. IASLC 2019 World Conference on Lung Cancer abstract.2019.

27. Lin, J. J. Efficacy of platinum-pemetrexed combination chemotherapy in ALK+ non-small cell lung cancer refractory to second-generation ALK TKIs. ASCO abstract. 2019.

28. Pfizer. Table 16.2.5.2.1.2.2 Listing of Prior Systemic Therapy (Phase 2). Stand: 22.11.2017.

29. Pfizer. Table 16.2.5.1.2.2 Custom Dose Listing for PF-06463922 (Phase 2). Stand: 22.11.2017.

## 5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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> )

## 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 (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>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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="315 550 1189 1129"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 550 472 624">Frage- stellung</th> <th data-bbox="472 550 831 624">Indikation</th> <th data-bbox="831 550 1189 624">ZVT<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 624 1189 759">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="315 759 472 959">1</td> <td data-bbox="472 759 831 959">Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt</td> <td data-bbox="831 759 1189 959">eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Monochemotherapien</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 959 472 1094">2</td> <td data-bbox="472 959 831 1094">Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt</td> <td data-bbox="831 959 1189 1094">Best-Supportive-Care</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 1094 1189 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 Monochemotherapien	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 Monochemotherapien															
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="147 421 264 528">IQWiG Dossier- bewertung S. 4, 6–7</p> <p data-bbox="147 863 271 943">Dossier pU Modul 4A S. 94–95</p>	<p data-bbox="315 408 591 440"><b><u>Eingereichte Studie</u></b></p> <p data-bbox="315 459 1232 523">Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat lediglich Daten der noch laufenden, einarmigen Zulassungsstudie B7461001 (4) eingereicht.</p> <p data-bbox="315 544 1232 671">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="315 692 1232 788">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="315 809 1232 873">Folgend der Darstellung im Dossier des pU handelte es sich um folgende Kohorten (Modul 4A, S. 94–95):</p> <ul data-bbox="315 893 1232 1343" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="315 893 1232 1021">• „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="315 1042 1232 1343">• Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC mit oder ohne asymptomatischen ZNS-Metastasen und Rezidiv: <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="360 1137 1232 1233">○ EXP-2: nach Therapie mit Crizotinib. Eine vorherige Chemotherapie war im metastasierten Stadium nicht erlaubt. (ITT-Population N = 27 Patienten).</li> <li data-bbox="360 1254 1232 1343">○ 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 Chemotherapie-regimen, 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>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor. Auf Basis dieser Datenlage ist eine Ableitung eines Zusatznutzens für die beiden Patientenpopulationen nicht möglich.</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>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</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.

### 5.3 Stellungnahme der Roche Pharma GmbH

Datum	17. September 2019
Stellungnahme zu	Lorlatinib (Lorviqua®)
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.09.2019 wurde die Nutzenbewertung zu Lorlatinib (Nutzenbewertungsverfahren zur Bewertung des Zusatznutzens von Lorlatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK) -positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als 1. Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) oder nach Crizotinib und mindestens 1 anderen ALK-TKI) veröffentlicht. (1)</p> <p>Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) vermarktet die Wirkstoffe Atezolizumab (Tecentriq®), Bevacizumab (Avastin®), Erlotinib (Tarceva®) sowie Alectinib (Alecensa®) zur Behandlung des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen NSCLC in Deutschland und nimmt folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung (A19-48) von Lorlatinib (ALK+ NSCLC). (2–5)</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 4 Nut- zen- bewer- tung IQWiG	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG argumentiert: “Da der pU keine Ergebnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, ist die Ableitung eines Zusatznutzens von Lorlatinib nicht möglich. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt und für solche, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt”. (1)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) führt im Fazit seiner Bewertung des Zusatznutzens dazu aus: “Lorlatinib erweitert als ein weiterer ALK-Inhibitor nicht nur das Therapiespektrum für die Patienten, sondern zeigt neben guter ZNS-Wirksamkeit sogar das breiteste Wirkspektrum gegenüber den unter Therapie mit anderen ALK-TKI auftretenden Resistenzmutationen.” (6)</p> <p>Aus Sicht von Roche sind die Ausführungen zur Dossierbewertung des IQWiG grundsätzlich nachvollziehbar – im Faktischen erscheinen aber die Forderungen nach einer durch einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) belegten Nutzenbewertung in den vier Domänen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit in dieser Indikation mit sehr kleinen Patientenpopulationen nicht realisierbar. Zudem ist im konkreten Fall die zVT breit</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>definiert und in unterschiedlichen Therapielinien angelegt. Eine vergleichende Aussage wäre somit nur basierend auf verschiedenen Patientenpopulationen in dem - ohnehin zahlenmäßig sehr limitierten - Patientenkollektiv mit ALK+ NSCLC zu beschreiben. Auch sollte berücksichtigt werden, dass bei Patienten mit Resistenzmutationen gegen die angeführten TKIs eine vergleichende Aussage wegen fehlender alternativer Therapiemöglichkeiten als ethisch problematisch betrachtet werden müsste.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Roche ist der Auffassung, dass die Darstellung eines Zusatznutzens im Kontext der hergebrachten Bemessungskriterien der Nutzenbewertung im speziellen Anwendungsgebiet 2L(+) des NSCLC mit ALK-Translokation aufgrund der geringen Prävalenz und der Betrachtung später Therapielinien kaum möglich ist. Im klinischen Versorgungsalltag spielen Therapiealternativen für dieses Patientenkollektiv eine wichtige Rolle, da für diese – trotz verfügbarer Innovationen – ein ungedeckter medizinischer Bedarf an wirksamen Therapiealternativen nach wie vor existiert. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur bestätigt durch die Zulassung von Lorlatinib die Auffassung, dass ein einarmiges Studiensetting angemessen und adäquat ist, um Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu generieren. (7)</p> <p>Der pU formuliert in seinem Dossier zur Nutzenbewertung, dass die Aussagesicherheit der vorliegenden Evidenz zu gering sei, um in Abwesenheit dramatischer Effekte einen Zusatznutzen oder einen gerin-</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor. Auf Basis dieser Datenlage ist eine Ableitung eines Zusatznutzens für die beiden Patientenpopulationen nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geren Nutzen abzuleiten. (6)  Roche vertritt den Standpunkt, dass die von dieser Innovation profitierenden Patienten im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens eine gesonderte Aufmerksamkeit zukommen sollte.	

## Referenzen:

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A19-48 - Lorlatinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0.
2. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq®: Stand: September 2019.
3. Roche Registration GmbH. Fachinformation Avastin®: Stand: April 2019.
4. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tarceva®: Stand: November 2018.
5. Roche Registration GmbH. Fachinformation Alecensa®: Stand: Mai 2018.
6. Pfizer Pharma GmbH. Dossier Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, Lorlatinib (Lorviqua®): Modul 4A.
7. European Medicines Agency. EPAR : Lorviqua (lorlatinib). URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lorviqua-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lorviqua-epar-medicine-overview_en.pdf). [aufgerufen 17.09.2019].

#### 5.4 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	18.09.2019
Stellungnahme zu	Lorlatinib/Lorviqua®
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.09.2019 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Lorlatinib (Lorviqua®) [1].</p> <p>Lorlatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI); oder</li><li>• Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI [2].</li></ul> <p>In der Nutzenbewertung wurden zwei Fragestellungen untersucht (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt; Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt). Das IQWiG kommt für beide betrachtete Fragestellungen zu dem Ergebnis „Zusatznutzen nicht belegt“ [1]. Das IQWiG teilt dabei die Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers, dass in Abwesenheit von dramatischen Effekten auf Basis der vorliegenden Evidenz (eine einarmige Studie) für Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen im Anwendungsgebiet abgeleitet werden kann [1].</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für den Wirkstoff Ramucirumab (Cyramza®) eine Marktzulassung im therapeutischen Gebiet des Lungenkarzinoms mit folgendem Wortlaut erhalten: Ramucirumab ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumor-</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>progress nach platinhaltiger Chemotherapie [3].</p> <p>Vor diesem Hintergrund nimmt die Lilly Deutschland GmbH gemäß 5. Kapitel § 19 Nr. 1 VerfO Stellung zur oben genannten Nutzenbewertung (publiziert im IQWiG-Bericht Nr. 809 vom 29.08.2019 (Auftrag A19-48)).</p>	
<p><b>Einbindung Patientenvertreter und externer Sachverständiger</b></p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH begrüßt die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener beziehungsweise von Patientenorganisationen durch schriftliche Beantwortung von Fragen zu verschiedenen Themenbereichen. Eine Offenlegung der Antworten im IQWiG-Bericht wäre für die stellungnahmeberechtigten pharmazeutischen Unternehmer jedoch hilfreich, um auch zu diesen Fragen Stellung nehmen zu können.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Bewertung einarmiger Studien im Rahmen der Nutzenbewertung durch das IQWiG</b></p> <p>Einarmige Studien sind nach Auffassung der Lilly Deutschland GmbH nicht per se von der Nutzenbewertung auszuschließen, sondern sollten in der Nutzenbewertung durch das IQWiG systematisch berücksichtigt und bewertet werden, sofern im Sinne des § 5 Abs. 3 Satz 5 AM-NutzenV die beste verfügbare Evidenz vorgelegt wurde. In onkologischen Anwendungsgebieten mit geringer Fallzahl können auch einarmige Studien von der Europäischen Arzneimittelkommission zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen des Zulassungsverfahrens als ausreichende Evidenzgrundlage eingestuft und herangezogen werden, insbesondere dann, wenn der natürliche Verlauf der Erkrankung wie im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits sehr gut bekannt ist.</p> <p>In diesem Zusammenhang wäre unter anderem eine Bewertung der Patientenrelevanz und der Operationalisierung der im Dossier präsentierten Endpunkte der zugrunde gelegten Zulassungsstudie durch das IQWiG – analog zu den Dossierbewertungen, die durch den G-BA regelmäßig bei Wirkstoffen mit einer</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zulassung für seltene Leiden (Orphan Medical Products) unabhängig vom Studiendesign der pivotalen Studie durchgeführt werden – auch bei einarmigen Studien wünschenswert und für zukünftige Verfahren hilfreich.	

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Keine Anmerkungen	

## Literaturverzeichnis

1. IQWiG, IQWiG-Berichte – Nr. 809 - Lorlatinib (NSCLC) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3096/2019-06-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Lorlatinib\\_D-451.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3096/2019-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lorlatinib_D-451.pdf), Zugriff am 11.09.2019.
2. Europäische Kommission. 2019. Lorlatinib - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Veröffentlicht am 17.06.2019. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lorviqua>, Zugriff am 11.09.2019.
3. Europäische Kommission. 2018. Ramucirumab - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Erstmals veröffentlicht am 21.01.2015. Zuletzt aktualisiert am 03.04.2018. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cyramza>, Zugriff am 11.09.2019.

## 5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.09.2019
Stellungnahme zu	Lorlatinib (Lorviqua®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. September 2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Lorlatinib (Lorviqua®) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Lorlatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit ALK positivem, fortgeschrittenen nicht-klein-zelligem Lungenkarzinom, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI. Das Arzneimittel wurde von der EMA unter Auflagen zugelassen („conditional approval“). Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen. Für (A) Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt, legt er eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien als Vergleichstherapie fest. Für (B) Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt, lautet die Vergleichstherapie „Best-Supportive-Care“.</p> <p>Das IQWiG folgt in seiner Bewertung dieser Aufteilung und sieht in beiden Patientengruppen den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vom Hersteller vorgelegten Ergebnisse aus einer einarmigen Zulassungsstudie der Phase-I / II wurden als nicht verwertbar eingestuft. Ein Zusatznutzen wurde vom Hersteller aufgrund der Kriterien der Nutzenbewertung, die bei Abwesenheit von dramatischen Effekten keine Aussage aus einarmigen Studien erlauben, nicht beansprucht.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie intransparent</b></p> <p>Für (A) Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt, legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien als Vergleichstherapie fest. Für (B) Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt, lautet die vom G-BA bestimmte Vergleichstherapie „Best-Supportive-Care“.</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelmäßig vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

## 5.6 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	23.09.2019
Stellungnahme zu	Lorlatinib (Lorviqua®) – Verfahren: 2019-06-01-D-451
Stellungnahme von	Takeda GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Lorlatinib vom 29. August 2019 (1).</p> <p>Lorlatinib ist zugelassen als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit einem ALK-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)</li><li>oder</li><li>- Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI (2).</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG bezieht sich in seiner Bewertung unter anderem auf das Vorgehen des pU zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (1). Danach schätzt der pU zum einen die 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2019 und zum anderen die 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2018 zuzüglich der Inzidenz für das Jahr 2019. Die erste Zahl diene ihm als Untergrenze, die letzte Zahl als Obergrenze für die Zielpopulation. Unter der Annahme einer konstanten Steigerung der 5-Jahres-Prävalenz bei Frauen sowie einer gleichbleibenden 5-Jahres-Prävalenz bei Männern prognostiziert der pU für das Jahr 2018 eine 5-Jahres-Prävalenz von 84188 Patientinnen und Patienten und von 84855 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2019. Unter der Annahme einer konstanten linearen Steigerungsrate der Inzidenzrate bei Frauen und einer gleichbleibenden Inzidenzrate bei Männern leitet der pU mit einer sich hieraus ergebenden Inzidenzschätzung von 57377 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2019 eine Spanne von 84855 bis 141565 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom als Ausgangswert für die Berechnung der Zielpopulation ab (1).</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG hält die Vorgehensweise für grundsätzlich nachvollziehbar (1). Aus Sicht von Takeda ist jedoch insbesondere die Obergrenze überschätzt, da in die Berechnung dieser sowohl die 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2018 als auch die Inzidenz des Jahres 2019 einfließen. Auf diese Weise gehen insgesamt 6 statt 5 Berichtsjahre in die Berechnung ein.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zur Vermeidung einer unangemessenen Überschätzung der Zielpopulation sollte die Berechnung auf Basis von lediglich 5 Berichtsjahren erfolgen. Diese kann zum Beispiel mittels der Methodik nach Pisani (3) durchgeführt werden.</p>	<p>Die Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier zu der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen ist mit Unsicherheiten behaftet, da diese hauptsächlich auf Therapien mit Zytostatika vor der Einführung der ALK-TKIs in die Versorgung abstellen.</p> <p>Insgesamt werden die Quellen und die Herleitung im vorliegenden Dossier dahingehend bewertet, dass diese keine bessere Schätzung darstellt als die Quellen und Herleitung zu den Patientenzahlen im Beschluss zu Alectinib. Für den vorliegenden Beschluss werden daher die Angaben zu den Patienten aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Alectinib vom 19. Oktober 2017 verwendet.</p>
	<p><b>Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Gemäß G-BA ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lorlatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist unter Alectinib oder Certinib als erstem ALK-TKI oder Crizotinib und mindestens einem weiteren ALK-TKI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- für Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt: eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und</li> </ul>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ceritinib sowie von Kombinations- oder Monochemotherapien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- für Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt: Best-Supportive-Care (4)</li> </ul> <p>Anmerkung:</p> <p>Die durch den G-BA veröffentlichten Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bilden den Stand von August 2018 ab und sind somit als nicht mehr aktuell zu bezeichnen.</p> <p>Am 22. November 2018 wurde der ALK-Inhibitor Brigatinib (Alunbrig®) als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, zugelassen (5, 6). Am 04. Juli 2019 veröffentlichte der G-BA den Beschluss über die Nutzenbewertung von Brigatinib nach §35a SGB V (7). Patienten steht nach einem Progress unter Crizotinib neben Ceritinib und Alectinib somit auch Brigatinib zur Verfügung. Zudem empfiehlt das National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) in seinen aktuellen Leitlinien zum NSCLC (Version 7.2019) den Wirkstoff Brigatinib sowohl für die Behandlung von therapienaiven (Empfehlung der Kategorie 1) als auch für die Behandlung von Crizotinib-progredienten (Kategorie 2A) Patienten mit ALK-positivem NSCLC (verfügbar unter <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx</a>).</p> <p>In der zuletzt im Februar 2018 aktualisierten S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms sollen Patienten nach einem Crizotinib-Versagen eine Therapie mit einem</p>	<p>In den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften wurden überdies die neuen Optionen der Therapie mit dem ALK-Inhibitor Brigatinib sowie der Immunchemotherapie in dem vorliegenden Anwendungsgebiet als Therapieoptionen diskutiert. Der therapeutische Stellenwert dieser noch recht neuen Therapien in der Versorgungsrealität ist aus Sicht des G-BA derzeit noch nicht abschließend beurteilbar, weswegen sie bei der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt wurden.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ALK-Inhibitor der zweiten Generation erhalten, zu denen Ceritinib, Alectinib und Brigatinib zählen. Weiterhin sollen ALK-positive NSCLC-Patienten mit Versagen von zugelassenen ALK-Inhibitoren nach Möglichkeit in klinische Studien oder Compassionate-Use-Programme mit weiteren ALK-Inhibitoren eingeschlossen werden, bevor eine Chemotherapie in Betracht gezogen wird (8).</p> <p>Langzeitdaten aus der Studie PROFILE 1014 belegen, dass Patienten nach Versagen unter Crizotinib als Erstlinientherapie von einer zielgerichteten Behandlung als Folgetherapie profitieren. So war die 4-Jahresüberlebensrate bei Patienten, die mindestens einen ALK-Inhibitor (Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib) als Folgetherapie erhielten, signifikant höher als bei Patienten, die nach einem Progress unter Crizotinib nicht zielgerichtet (überwiegend mittels Chemotherapie) behandelt wurden (ca. 80 % vs. 30 %) (9). Darüber hinaus konnten weitere Studien die Überlegenheit von ALK-Inhibitoren im Vergleich zu Chemotherapie bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten belegen (10, 11).</p> <p>Aus den Leitlinienempfehlungen und der vorliegenden Studienlage folgt, dass sowohl Patienten, die einen Progress unter Ceritinib oder Alectinib als Erstlinientherapie hatten, als auch Crizotinib-vorbehandelte Patienten bevorzugt eine zielgerichtete Behandlung als Folgetherapie erhalten sollten. Die Chemotherapie ist somit als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht zu ziehen.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Takeda ergeben sich auf Basis der Zulassung von Lorlatinib entsprechend der Vorbehandlung der Patienten sowie Eignung der Patienten für eine weitere antineoplastische, systemische Therapie drei Teilpopulationen, für die eine unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt werden sollte:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Für erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, deren Erkrankung unter Alectinib oder Certinib als erstem ALK-TKI fortgeschritten ist und die für eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommen, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib.</li> <li>- Für erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, deren Erkrankung unter Crizotinib und mindestens einem weiteren ALK-TKI fortgeschritten ist und die für eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommen, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib, Ceritinib und Brigatinib.</li></ul>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"><li>- Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Best-Supportive-Care.</li></ul>	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 809 Lorlatinib (NSCLC) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Auftrag A19-48, Version 1.0, Stand: 29.08.2019; [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3096/2019-06-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Lorlatinib\\_D-451.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3096/2019-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lorlatinib_D-451.pdf); letzter Zugriff am 04.09.2019. 2019.
2. Pfizer. Fachinformation Lorviqua® 25 mg/ 100 mg Filmtabletten, Stand: August 2019; <http://www.fachinfo.de>; letzter Zugriff am 04.09.2019. 2019.
3. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. International journal of cancer. 2002;97(1):72-81.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Vorgang: 2019-B-135 Lorlatinib, Stand: August 2018; [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3097/2019-06-01\\_Informationen-zVT\\_Lorlatinib\\_D-451.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3097/2019-06-01_Informationen-zVT_Lorlatinib_D-451.pdf); letzter Zugriff am 04.09.2019. 2019.
5. European Medicines Agency (EMA). Alunbrig®- Authorization details; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alunbrig#authorisation-details-section>; letzter Zugriff am 04.09.2019. 2018.
6. Takeda. Fachinformation Alunbrig® Filmtabletten, Stand: Dezember 2018. 2018.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brigatinib; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3859/2019-07-04\\_AM-RL-XII\\_Brigatinib\\_D-434.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3859/2019-07-04_AM-RL-XII_Brigatinib_D-434.pdf); letzter Zugriff am 04.09.2019. 2019.
8. AWMF, DKG, DKH. Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version 1.0. Februar 2018. AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018; [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-007OL\\_I\\_S3\\_Lungenkarzinom\\_2018-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_I_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf); letzter Zugriff am 04.09.2019. 2018.
9. Solomon BJ, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(22):2251-8.
10. Novello S, Mazieres J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland A, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2018;29(6):1409-16.
11. Shaw AT, Kim TM, Crino L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2017;18(7):874-86.

## 5.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Datum	<< 22.September 2019 >>
Stellungnahme zu	Lorlatinib/Lorviqua 2019-06-01-D-451
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Sylvia Gütz, Dr. med. Nikolaj Frost, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Patienten mit einem NSCLC, deren Tumorwachstum durch eine ALK-Translokation angetrieben wird, handelt es sich um eine kleine Gruppe (ca. 4% der nichtkleinzelligen Lungenkarzinome) mit besonderen Charakteristika. Meistens sind es jüngere Menschen, im Durchschnitt 50 Jahre alt, die nie oder wenig geraucht haben und bei Diagnostikstellung in aller Regel mitten im Berufsleben stehen.</p> <p>Klinisch liegen vornehmlich größere zentrale Tumoren vor, die häufig ossär und hepatisch und mit besonderer Häufigkeit cerebral metastasiert sind oder im Laufe der Behandlung cerebrale Metastasen entwickeln.</p> <p>Für die erste Therapielinie stehen bereits, insbesondere mit Alectinib, wirksame, gut verträgliche und vor allem auch im Hirn aktive orale Medikamente zur Verfügung, die nicht nur ein sehr gutes Ansprechen hinsichtlich Tumorreduktion und Überleben bewirken, sondern auch aufgrund ihres Toxizitätsprofils eine nahezu normale Teilhabe am gesellschaftlichen Leben inklusive Berufsleben für lange Zeit ermöglichen. Dass Tyrosinkinaseinhibitoren einer platinhaltigen Chemotherapie überlegen sind, wurde in 2 großen Phase-III-Studien nachgewiesen.</p> <p>Leider entwickeln sich bei den meisten der betroffenen Patienten in unterschiedlichen Zeiträumen Resistenzmechanismen, die einen Tumorprogress begründen. Lorlatinib ist ein ALK-Tyrosinkinase-inhibitor der nächsten Generation, der gegen eine Reihe dieser Resistenzmechanismen, insbesondere gegen die häufig auftretende G1202R-Mutation Wirksamkeit bewiesen hat, mit Ansprechen auch bei mehrfach vorbehandelten Patienten und vor allem sehr guter cerebraler Wirksamkeit. Bei mit Crizotinib und zum Teil Chemotherapie vorbehandelten Patienten konnte in der Mehrzahl der Patienten (ca. 70%) ein objektives</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Sylvia Gütz, Dr. med. Nikolaj Frost, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ansprechen gezeigt werden Bei Patienten, die bereits mindestens einen ALK-Tyrosinkinaseinhibitor der nächsten Generation und teilweise eine Chemotherapie oder 2-3 andere Tyrosinkinaseinhibitoren erhalten hatten, war immerhin ein Ansprechen in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Mutation in ca. 30 bzw. 60% der Patienten zu erreichen. Patienten mit Ansprechen taten dies über einen langen Zeitraum. Das Ansprechen im Hirn betrug 70 bzw. 50% [1, 2].</p> <p>Das Gutachten des IQWiG kritisiert, dass die vorliegenden Studien (Phase I und Phase II) nicht dazu geeignet sind, einen Zusatznutzen gegenüber der potentiellen Vergleichstherapien darzustellen. Die Phase-II-Studie umfasst insgesamt 247 Patienten. Ausgewertet wurden 6 verschiedene Kohorten, die sich von der Art und Anzahl der Vortherapien abgeleitet haben. Die Studie spiegelt exakt die Behandlungsrealität wider. Bei z. T. sehr langem Ansprechen sehen wir auch im klinischen Alltag Patienten, die vor Zulassung des ersten gezielt wirksamen Medikamentes Chemotherapie und erst in der zweiten Therapielinie Crizotinib erhalten haben, Patienten, die seit mehreren Jahren mit mehreren Tyrosinkinaseinhibitoren, häufig im Rahmen erweiterter Anwendungsprogramme oder Patienten, die primär mit einer Substanz der zweiten Generation behandelt worden sind.</p> <p>Das Gutachten führt als Vergleichstherapien für Lorlatinib entweder Mono- oder Kombinationschemotherapien oder „Best-Supportive-Care“ an. Aktuell würde man aber einem Patienten mit gutem ECOG-Performance-Status, der sich für eine Kombinationschemotherapie qualifiziert, eine 3-Fach-Kombination aus Pembrolizumab, Pemetrexed und Platin oder eine 4-Fachkombination aus Atezolizumab, Paclitaxel, Carboplatin und Bevacizumab anbieten, sofern kein weiterer Tyrosinkinaseinhibitor zur Verfügung stünde. Bei entsprechender Erhaltungstherapie mit dem Checkpointinhibitor bzw. zusätzlich Bevacizumab wäre die</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Sylvia Gütz, Dr. med. Nikolaj Frost, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie deutlich teurer als im Gutachten aufgeführt, ohne dass bereits supportive, die Chemotherapie begleitende Maßnahmen berücksichtigt wären. Für Patienten, die aufgrund ihres Tumorprogresses in einen Zustand geraten, der keine Chemotherapie zulässt, wäre aufgrund des Toxizitätsprofils eine Behandlung mit Lorlatinib durchaus durchführbar. Bei Ansprechen wäre damit auch eine echte Chance auf Zustandsverbesserung und Lebenszeitverlängerung gegeben, während mit „Best-Supportive-Care“ allenfalls eine Symptomlinderung erzielt werden könnte. Bezogen auf die eingangs genannten Patientencharakteristika sollte eine effektive Therapie, ergänzt durch supportive Maßnahmen, der rein symptomatischen Behandlung vorgezogen werden.</p> <p>Im Gutachten wird keine Stellung zu den Unterschieden hinsichtlich der Toxizität vorgenommen. Während es sich bei Lorlatinib um eine gut verträgliche, orale Therapie ohne hämatologische Nebenwirkungen handelt, die es erfahrungsgemäß gestattet, am normalen Leben teilzunehmen bzw. jüngeren Patienten auch ermöglicht, nahezu ohne Einschränkungen ihrer Arbeit nachzugehen, treten im Rahmen der Chemo-, Kombinationschemo- bzw. Chemo-Immuntherapie Nebenwirkungen auf, die letzterem entgegenstehen, engmaschige Laborkontrollen, deutlich häufigere Arztbesuche und Begleittherapien erfordern.</p> <p>Zusammenfassend handelt es sich bei Patienten, die für die Therapie mit Lorlatinib in Betracht kommen, um eine kleine Population jüngerer Nieraucher, bei denen mit großer Häufigkeit Hirnmetastasen auftreten. Lorlatinib hat gegenüber einer Chemo- bzw. Chemoimmuntherapie den großen Vorteil, dass es sich um eine deutlich besser verträgliche, wirksamere und besonders im Hirn effektivere orale Therapie handelt. Patienten können damit über lange Zeiträume chemotherapiefrei behandelt werden. Aus unserer Sicht liegt ein erheblicher Zusatznutzen vor.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Sylvia Gütz, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 7, Kapitel 2.4.	Anmerkung: „Der pU legt für Fragestellungen 1 und 2 keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene...vor.  Vorgeschlagene Änderung: Das Studiendesign entspricht der Behandlungsrealität und wird der hinsichtlich ihrer Vortherapien heterogenen Patientenpopulation gerecht.	Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor. Auf Basis dieser Datenlage ist eine Ableitung eines Zusatznutzens für die beiden Patientenpopulationen nicht möglich.
Seite 8, Tabelle 5	Anmerkung: „eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Monochemotherapien bzw. Best-Supportive-Care“  Vorgeschlagene Änderung:  Für Patienten, die bereits Ceritinib oder Alectinib erhalten haben und die sich für eine Kombinationstherapie qualifizieren, wird eine Drei- oder Vierfachkombination mit Einschluss eines Immuncheckpointinhibitors bevorzugt, sofern kein geeigneter TKI zur Verfügung steht. Aufgrund des Toxizitätsprofils der ALK-TKI wäre dieser alleiniger Best-Supportive-Care bei Patienten, die keine Kombinationstherapie erhalten können, vorzuziehen.	Angesichts der limitierten Informationslage wurde ergänzend ein klinischer Experte der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) konsultiert und zu der derzeitigen Versorgungsrealität befragt (Stand: August 2018). Des Weiteren wurde vom klinischen Experten der AKdÄ analog den Leitlinienempfehlungen ausgeführt, dass die Patienten in der Versorgungsrealität, sofern kein Einschluss in klinische Studien oder Compassionate-Use-Programme möglich ist, mit einer Chemotherapie analog der Wildtyp-Population behandelt werden. Hierbei sollte auf eine platinbasierte Kombinationschemotherapie zurückgegriffen werden, nur wenn dies nicht möglich sei (z.B. Kontraindikationen, reduzierter Allgemeinzustand), wäre auch eine platinfreie Monochemotherapie angezeigt. Ein weiterer Teil der Patienten werde auch ausschließlich symptomorientiert palliativ versorgt, d.h. eine aktive tumorspezi-

Stellungnehmer: Dr. Sylvia Gütz, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>fische Therapie werde nicht mehr durchgeführt.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Behandlung mit den bislang empfohlenen und in der Praxis angewendeten Therapien nicht angezeigt ist; aufgrund des Risikoprofils, der pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffes (z. B. Überwindung der Blut-Hirn-Schranke) oder der Existenz von Resistenzen. Dies trifft auch auf Patienten zu, für die eine Kombinations- oder Monochemotherapie oder eine Behandlung mit den ALK-TKI Alectinib bzw. Ceritinib aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt. Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).</p> <p>Auch im Rahmen der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde die vorliegende Festlegung der zVT befürwortet.</p>

Stellungnehmer: Dr. Sylvia Gütz, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 24, Tabelle 6	Anmerkung: „Zusatznutzen nicht belegt“ Vorgeschlagene Änderung: Es besteht ein erheblicher Zusatznutzen.	Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor. Auf Basis dieser Datenlage ist eine Ableitung eines Zusatznutzens für die beiden Patientenpopulationen nicht möglich.  Der Zusatznutzen für Lorlatinib in der Therapie von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt oder für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt, ist somit nicht belegt.

## Literaturverzeichnis

1. Shaw E et al. (2017) Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol* 18: 1590–99.
2. Solomon BJ et al. (2018) Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 19: 1654–67.

**5.8 Stellungnahme der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie**

Datum	23. September 2019
Stellungnahme zu	Lorlatinib
Stellungnahme von	DGHO, AIO

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Mit Lorlatinib (Lorliqua®) wird nach Crizotinib, Ceritinib, Alectinib und Brigatinib bereits das fünfte neue Arzneimittel für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Nachweis eines <i>ALK</i> Rearrangements bewertet. Lorlatinib ist zugelassen für die Therapie nach Vorbehandlung mit Alectinib oder Ceritinib in der Erstlinie, oder nach Crizotinib in der Erstlinie und mindestens einem weiteren <i>ALK</i>-Inhibitor in der Zweitlinie. Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet. Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie in Frage kommt, wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der <i>ALK</i>-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht in Frage kommt, wurde Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG haben unterschiedliche Einschätzungen, kommen aber in ihren Bewertungsvorschlägen zu gleichen Ergebnissen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1" data-bbox="147 970 1606 1326"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen / Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>für eine weitere antineoplastische systemische Therapie geeignet</td> <td>Alectinib, Ceritinib, Kombinations- oder Monochemotherapie</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>für eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht geeignet</td> <td>Best-Supportive-Care</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppen / Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	für eine weitere antineoplastische systemische Therapie geeignet	Alectinib, Ceritinib, Kombinations- oder Monochemotherapie	nicht belegt	-	nicht belegt	-	für eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht geeignet	Best-Supportive-Care	nicht belegt	-	nicht belegt	-	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppen / Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																			
für eine weitere antineoplastische systemische Therapie geeignet	Alectinib, Ceritinib, Kombinations- oder Monochemotherapie	nicht belegt	-	nicht belegt	-																			
für eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht geeignet	Best-Supportive-Care	nicht belegt	-	nicht belegt	-																			

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die ZVT entspricht weitgehend den aktuellen Empfehlungen. Bei Patienten, die für eine weitere antineoplastische systemische Therapie geeignet sind, steht zusätzlich zu den festgelegten Optionen auch Brigatinib als ALK-Inhibitor und die Immunchemotherapie zur Verfügung.</li> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten von B7461001, einer internationalen, multizentrischen, offenen, nicht-randomisierten Phase-I/II-Studie, in der Patienten in 6 Kohorten eingeordnet wurden. Die Kohorten 3B, 4 und 5 entsprechen wohl den Kriterien der Zulassung von Lorlatinib.</li> <li>• Die Remissionsraten liegen bei 35-40%, die Überlebensrate nach 12 Monaten bei 60-65%. Lorlatinib hat eine hohe Wirksamkeit bei cerebralen Metastasen.</li> <li>• Die im Dossier vorgelegten Ergebnisse zur Überlebenszeit beruhen auf dem Datenschnitt vom 15. März 2017. Aktuelle Daten mit längeren Nachbeobachtungszeiten zur Dokumentation der Nachhaltigkeit der Therapieeffekte fehlen.</li> <li>• Lorlatinib hat ein eigenes Nebenwirkungsprofil mit Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und Ödemneigung. Lorlatinib ist ein starker Induktor von Cytochrom P450 (CYP3A) mit dem Risiko relevanter Arzneimittelinteraktionen bei entsprechender Komedikation.</li> </ul> <p>Lorlatinib gehört zu den wirksamsten ALK-Inhibitoren. Eine exakte Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Studien nicht möglich.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wurde für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren.</p> <p>Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%,</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
für Männer bei 16%. Bei der Krebssterblichkeit liegt das Lungenkarzinom bei Männern an erster, bei Frauen an zweiter Stelle.	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Basis für die Stratifikation der medikamentösen Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC ist heute die gezielte molekulargenetische Diagnostik auf prädiktive Mutationen [2, 3]. Unsere aktuellen Empfehlungen sind in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p><b><i>Abbildung 1: Molekular stratifizierte Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms [3]</i></b></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p style="text-align: center;">molekular stratifizierte Therapie</p> <p>Legende: <sup>1</sup>ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; <i>ROS1</i> – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; <i>EGFR</i> – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; <i>BRAFV600E</i> – Punktmutation im BRAF-Gen; <sup>2</sup>andere genetische Aberrationen – <i>BRAFV600E</i>; <i>c-MET Exon 14 skipping</i> mutation; <i>NTRK</i> Fusionen; <sup>3</sup>UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UCII – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; <sup>4</sup>ALKi – ALK-Inhibitor: Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Lorlatinib, siehe Lungenkarzinom Zulassungsstatus; <sup>5</sup>ROSi – ROS1-Inhibitor: Ceritinib, Crizotinib, Cabozantinib, Lorlatinib siehe Lungenkarzinom Zulassungsstatus; <sup>6</sup>EGFR-TKI – Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib; <sup>7</sup>Dabrafenib/Trametinib kann in der Erst- oder der Zweitlinientherapie eingesetzt werden, siehe Lungenkarzinom Zulassungsstatus; <sup>8</sup>CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; <sup>9</sup> andere systemische Therapie, z. B. Carboplatin/Paclitaxel/Atezolizumab/Bevacizumab; <sup>10</sup> jeweils in Abhängigkeit von der Zulassung; Larotrectinib ist von der EMA zugelassen</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
<p>bei NTRK-Genfusionen, wenn keine anderen, zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, siehe Lungenkarzinom Zulassungsstatus;</p> <p>Bei 4-5% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement (Gentranslokation oder –inversion) mit Beteiligung des <i>ALK</i> Gens nachweisbar. Häufigster Translokationspartner ist <i>EML4</i>. Diese erworbene genetische Veränderung führt zur Überexpression von ALK (Anaplastische Lymphom-Kinase). ALK ist eine Tyrosinkinase, die im normalen Lungengewebe nicht aktiv ist. Durch die ständige ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen. Der Nachweis von ALK Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom, jüngerem Lebensalter und dem fehlenden Nachweis von aktivierenden EGFR Mutationen.</p> <p>Daten zu den gezielten ALK-Inhibitoren in der Zweit- und Drittlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Randomisierte Studien zu gezielten Inhibitoren in der Zweitlinientherapie von Patienten mit ALK+ NSCLC</b></p> <table border="1" data-bbox="147 911 1606 1393"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>3</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> <th>ÜLZ<sup>5</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Shaw, 2013 [4]</td> <td>Zweitlinie</td> <td>Docetaxel oder Pemetrexed</td> <td>Crizotinib</td> <td>347</td> <td>20 vs 65<sup>6</sup> p &lt; 0,0001</td> <td>3,0 vs 7,7 0,49<sup>7</sup> p &lt; 0,0001</td> <td>22,8 vs 20,3 1,02 n. s.<sup>9</sup></td> </tr> <tr> <td>Shaw, 2017 [5]</td> <td>Zweitlinie, nach Crizotinib</td> <td>Docetaxel oder Pemetrexed</td> <td>Ceritinib</td> <td>231</td> <td>6,9 vs 39,1</td> <td>1,6 vs 5,4 0,41 p &lt; 0,001</td> <td>20,1 vs 18,1 1,00 n. s.</td> </tr> <tr> <td>Shaw, 2016 [6],</td> <td>Zweitlinie</td> <td></td> <td>Alectinib</td> <td>225</td> <td>51,3</td> <td>8,3</td> <td>26</td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )	Shaw, 2013 [4]	Zweitlinie	Docetaxel oder Pemetrexed	Crizotinib	347	20 vs 65 <sup>6</sup> p < 0,0001	3,0 vs 7,7 0,49 <sup>7</sup> p < 0,0001	22,8 vs 20,3 1,02 n. s. <sup>9</sup>	Shaw, 2017 [5]	Zweitlinie, nach Crizotinib	Docetaxel oder Pemetrexed	Ceritinib	231	6,9 vs 39,1	1,6 vs 5,4 0,41 p < 0,001	20,1 vs 18,1 1,00 n. s.	Shaw, 2016 [6],	Zweitlinie		Alectinib	225	51,3	8,3	26	
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )																										
Shaw, 2013 [4]	Zweitlinie	Docetaxel oder Pemetrexed	Crizotinib	347	20 vs 65 <sup>6</sup> p < 0,0001	3,0 vs 7,7 0,49 <sup>7</sup> p < 0,0001	22,8 vs 20,3 1,02 n. s. <sup>9</sup>																										
Shaw, 2017 [5]	Zweitlinie, nach Crizotinib	Docetaxel oder Pemetrexed	Ceritinib	231	6,9 vs 39,1	1,6 vs 5,4 0,41 p < 0,001	20,1 vs 18,1 1,00 n. s.																										
Shaw, 2016 [6],	Zweitlinie		Alectinib	225	51,3	8,3	26																										

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ou, 2017 [7] Yang, 2017 [8]								
Novello, 2017 [9]	Drittlinie, nach platinhaltiger Chemotherapie und nach Crizotinib	Docetaxel oder Pemetrexed	Alectinib	107	2,9 vs 37,5	1,4 vs 9,6 0,15 p < 0,001	n. s.	
Kim, 2017 [10]	Zweitlinie, nach Crizotinib	Ceritinib	Brigatinib 180 mg	110	54	16,7	34,1	
Solomon, 2017 [11, 12], Dossier	nach Vorbehandlung mit 1 ALK-Inhibitor (außer Crizotinib)		Lorlatinib	27			63,8	
	nach Vorbehandlung mit 2 ALK-Inhibitoren			65		7,3	67,7 <sup>9</sup>	
	nach Vorbehandlung mit 3 ALK-Inhibitoren			46		5,6	62,0 <sup>9</sup>	
<p><sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie</b>; <sup>7</sup> <b>Hazard Ratio in grüner Farbe</b> - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. s. - nicht signifikant; <sup>9</sup> Rate nach 12 Monaten;</p> <p>Lorlatinib ist ein Inhibitor der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) und von ROS1. Die chemische Struktur basiert auf Crizotinib.</p>								

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Lorlatinib</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der Ansatz für die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Stand des Wissens und den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Allerdings geht das Spektrum der Therapieoptionen über die Chemotherapie hinaus.</p> <p>Therapieoptionen sind:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie in Frage kommt:<ul style="list-style-type: none"><li>- Brigatinib</li><li>- Immunchemotherapie</li><li>- Chemotherapie bei Kontraindikation gegen Immuntherapie</li></ul></li><li>2. Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht in Frage kommt:<ul style="list-style-type: none"><li>- Best-Supportive-Care</li></ul></li></ol>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, offene, nicht vergleichende, nicht-randomisierte Phase-I/II-Studie B7461001. In diese Studie wurden Patienten mit <i>ALK</i>-oder <i>ROS1</i>-Translokationen unterschiedlicher Therapiestadien aufgenommen. Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in Peer-Review-Journals publiziert [11, 12]. Dosierung von Lorlatinib in Phase II war 100 mg einmal täglich, mit Hinweisen zur Dosisreduktion bei Nebenwirkungen.</p> <p>In der Studie B7461001 wurden 6 Patientenkohorten differenziert. Die Kohorten 3B, 4 und 5 entsprechen wohl weitgehend den Zulassungsbestimmungen der EMA.</p> <p>Das Dossier basiert auf dem Datenschnitt vom 15. März 2017.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer zieht zum Nachweis des Zusatznutzens Daten der ein-armigen Zulassungsstudie B7461001 heran. Im Dossier legt er für die Bewertung des Zusatznutzens von Loratinib keine direkt vergleichenden Studien oder Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Studienparameter bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Sie war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Überlebensrate liegt nach 12 Monaten sowohl bei Patienten nach 2 als auch nach 3 Vortherapien über 50%. Das ist ein hoher Wert in dieser Krankheitssituation. Daten nach längerer Nachbeobachtungszeit fehlen.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer zieht zum Nachweis des Zusatznutzens Daten der ein-armigen Zulassungsstudie B7461001 heran. Im Dossier legt er für die Bewertung des Zusatznutzens von Loratinib keine direkt vergleichenden Studien oder Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem fortgeschrittenen Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit NSCLC. Ein spezielles Problem beim ALK+ NSCLC ist die hohe und morbiditätsträchtige Rate von ZNS Metastasen.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit liegt bei 5-8 Monaten. Dieser Wert liegt im Bereich der Daten zu Ceritinib und Alectinib, aber unterhalb der Daten zu Brigatinib, siehe Tabelle 2.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Daten zur Remissionsrate bei allen Patienten fehlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>In der Publikation der Daten lag die Remissionsrate für Patienten nach <math>\geq 2</math> Vortherapien bei 38,7%.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 3. ZNS-Metastasen</b></p> <p>Die Rate cerebraler Metastasen ist bei Patienten mit ALK+ NSCLC besonders hoch, insbesondere nach einer Vorbehandlung mit Crizotinib. Hier liegt die erwartete Metastasierungsrate im ZNS bei etwa 70%. Dieser Wert wurde auch in der B7461001-Studie bestätigt. 95 von 139 Patienten (70%) mit Vortherapien entsprechend der Zulassung hatten cerebrale Metastasen. Die Remissionsrate unter Lorlatinib lag bei 41,7%, 55,6% bzw. 39,5%, abhängig von der Zahl der Vortherapien.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in der Zulassungsstudie bei 38% der 111 Patienten in den Kohorten 4 und 5 auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hypercholesterinämie bei 81% der Patienten mit 16% im Grad 3/4, Hypertriglyceridämie bei 60% mit 16% im Grad 3/4. Weitere häufige Nebenwirkungen waren Ödeme (43%) und Gewichtszunahme (31%). Kognitive Defizite traten bei 1% der Patienten auf.</p> <p>Lorlatinib ist ein starker Induktor von Cytochrom P450 (CYP3A). Schwere Hepatotoxizität trat bei Patienten auf, die mit anderen, CYP3A-induzierenden Medikamenten behandelt wurden.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 5. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Lebensqualität wurde mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30, krankheitsspezifische Parameter mittels des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erfasst. Dabei zeigte sich in der Mehrheit der Allgemeinsymptome eine Stabilität. Verbesserungen wurden bei Fatigue, Appetitlosigkeit und Schlaflosigkeit erfasst. Bei den krankheitsspezifischen Symptomen zeigte sich ebenfalls in der Mehrheit eine Stabilisierung, mit Anhaltspunkten für eine Verbesserung bei Dyspnoe, Husten, Hämoptoe und Thoraxschmerzen.</p>	
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht ist kurz. Aufgrund fehlender Daten im Dossier zum Vergleich von Lorlatinib mit anderen ALK-Inhibitoren wird keine Auswertung der vorgelegten bzw. publizierten Daten vorgenommen.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor. Auf Basis dieser Datenlage ist eine Ableitung eines Zusatznutzens für die beiden Patientenpopulationen nicht möglich.</p>
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Lorlatinib gehört zu den wirksamsten, bisher zugelassenen ALK-Inhibitoren. Dieser Effekt zeigt sich in der Zulassungsstudie bei vorbehandelten Patienten [11, 12]. Besonderheiten von Lorlatinib sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hohe Remissionsraten bei vorbehandelten Patienten</li> </ul>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer zieht zum Nachweis des Zusatznutzens Daten der einarmigen Zulassungsstudie B7461001 heran. Im Dossier legt er für die Bewertung des Zusatznutzens von Lorlatinib keine direkt vergleichenden Studien oder Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hohe Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen</li> <li>- eigenes Nebenwirkungsspektrum mit Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und Ödemen</li> <li>- starker Induktor von Cytochrom P450 (CYP3A) mit dem Risiko relevanter Medikamenteninteraktionen</li> </ul> <p>Daten zum direkten Vergleich mit anderen ALK-Inhibitoren liegen bisher nicht vor. Indirekte Vergleiche mit Arzneimitteln wie Brigatinib sind formal möglich, inhaltlich aber aufgrund der Heterogenität der Patienten in diesen fortgeschrittenen Therapiestadien nur wenig sinnvoll.</p>	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten Nachweise kann der Zusatznutzen nicht bewertet werden. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status September 2019. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
4. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al.: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 368:2385-2394, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1214886](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886)
5. Shaw AT, Kim TM, Crino L et al.: Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 18:874-886, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30339-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30339-X)
6. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S et al.: Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 17:234-242, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00488-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00488-X)
7. Ou SH, Ahn JS, de Petris L et al.: Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A phase II global study. J Clin Oncol 34:661-668, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2015.63.9443](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.9443)
8. Yang YC, Ou SI, de Petris L et al.: Pooled systemic efficacy and safety data from the pivotal phase II studies (NP28673 and NP28761) of alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 12:1552-1560, 2017 Jul 6. DOI: [10.1016/j.jtho.2017.06.070](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.06.070)
9. Novello S, Mazieres J, Oh IJ et al.: Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. Ann Oncol 29:1409-1416, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy121](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy121)
10. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ et al.: Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol 35:2490-2498, 2017. DOI : [10.1200/JCO.2016.71.5904](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5904)
11. Shaw AT, Felip E, Bauer TM et al.: Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. Lancet Oncol 18:1590-1599, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30680-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30680-0)
12. Solomon BJ, Besse B, Tauer TM et al.: Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. Lancet Oncol 19:1654-1667, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30649-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30649-1)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Lorlatinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. Oktober 2019  
von 11.00 Uhr bis 11.46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Killer  
Herr Krause

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Dr. Brinkmann  
Herr Dr. Moran  
Frau Schmitter  
Frau Wohlleben

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma GmbH:**

Frau Dr. Bender  
Herr Dr. Koehler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Ackermann  
Herr Dr. Granold

Angemeldeter Teilnehmer der **AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO):**

Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldeter Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig  
Herr PD Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP):**

Herr Dr. Frost

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zum frühen Nutzenbewertungsverfahren Lorlatinib zur Behandlung des ALK-positiven NSCLC. Wir haben heute eine mündliche Anhörung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG vom 29. August 2019. Zu dieser Dossierbewertung hat zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Pfizer Pharma GmbH, eine Stellungnahme abgegeben, zudem die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann die DGHO gemeinsam mit der AIO, außerdem die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, ferner Lilly Deutschland GmbH, Roche Pharma AG, Takeda GmbH sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Wie üblich, muss ich die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen und deshalb die Teilnehmer entsprechend einzeln aufgerufen und registriert werden müssen. Ich bitte zugleich darum, in der folgenden Anhörung dann jeweils Mikrofon zu benutzen, wenn Sie sich zu Wort melden, und Ihren Namen und die entsendende Fachgesellschaft oder das Unternehmen zu nennen. Für die Firma Pfizer GmbH müssten Frau Dr. Brinkmann, Herr Dr. Moran, Frau Schmitter und Frau Wohlleben da sein – jawohl –, dann Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Spehn für die AkdÄ – sie sind auch da –, Herr Privatdozent Dr. Eberhardt für die AIO – jawohl – und Herr Professor Wörmann für die DGHO – jawohl. Herr Dr. Frost ist noch nicht da. Ferner müssten Herr Killer und Herr Krause für Lilly da sein, dann Frau Dr. Bender für Roche – Herr Dr. Koehler ist entschuldigt –, dann Herr Ackermann und Herr Dr. Granold für Takeda sowie Herr Dr. Rasch für den vfa. Wenn ich es richtig gesehen habe, sind alle, die hinten sitzen, aufgerufen.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht zu den wesentlichen Punkten der Dossierbewertung vom 29. August 2019 Stellung zu nehmen und die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte noch einmal in den Fokus zu rücken. Mich würde an der Stelle vom pharmazeutischen Unternehmer interessieren, ob weitere Studien neben den von der EMA geforderten Studien geplant sind, um langfristige Effekte der Behandlung beurteilen zu können, und wann hieraus gegebenenfalls Daten zu erwarten sind. – Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Frau Schmitter.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Zunächst möchte ich Ihnen meine Kollegen vorstellen, die heute mit mir hier sind. Zu meiner Linken sehen Sie Jessica Wohlleben; sie war für die Erstellung des Nutzendossiers zu Lorlatinib zuständig. Ganz rechts sitzt Dr. Julia Brinkmann; sie ist in der Abteilung Medizin für Lorlatinib zuständig. Zu meiner Rechten sitzt Dr. Michael Moran; er leitet bei Pfizer in der Medizin die Abteilung Hämatologie, Nierenzellkarzinom und Lungenkrebs. Mein Name ist Sarah Schmitter, und ich arbeite im Bereich Nutzenbewertung bei Pfizer.

Die Bedeutung von Lorlatinib für Patienten mit vorbehandeltem ALK-positivem Lungenkarzinom wird Ihnen nun Dr. Moran darlegen, wenn Sie einverstanden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Herr Dr. Moran (Pfizer):** Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Etwa 80 Prozent aller Lungentumoren sind dem nichtkleinzelligen Typ, auch NSCLC ge-

nannt, zuzuordnen. Dieser wird wiederum in verschiedene Unterformen eingeteilt. Eine davon ist das anaplastische Lymphomkinase-positive Lungenkarzinom, auch ALK-positives NSCLC genannt. Verhältnismäßig häufig sind junge Menschen sowie Menschen betroffen, die nur wenig oder gar nicht geraucht haben. Es macht 3 bis 7 Prozent aller NSCLC-Fälle aus.

Zielgerichtete Therapien stellen bereits jetzt den Erstlinienstandard der Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC dar. Dabei ist wichtig zu wissen, dass sich die systemische Therapie des NSCLC aktuell mit beeindruckender Dynamik ändert. Derzeit sind vier weitere ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren, ALK-TKI, zugelassen. Retrospektive Auswertungen zeigen, dass dies zu einem deutlich verlängerten Überleben im Indikationsgebiet geführt hat. Leider kommt es jedoch unter ALK-TKI im Verlauf der Therapie zum Progress und zur Resistenzbildung. Häufig ist ein solches Therapieversagen mit einem Fortschreiten im Gehirn verbunden, was bislang schwierig zu behandeln war. Das Besondere am ALK-positiven Lungenkrebs ist, dass 70 Prozent der Patienten Hirnmetastasen entwickeln. Insofern ist es besonders wichtig, dass Substanzen existieren, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden und im Gehirn wirken können.

Heute geht es um den Wirkstoff Lorlatinib. Lorlatinib ist ein neuer Tyrosinkinase-Inhibitor zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem nichtkleinzelligem Lungenkrebs. Lorlatinib kommt als Folgetherapie bei Betroffenen zum Einsatz, deren Erkrankung fortgeschritten ist, und zwar nach Ersttherapie mit Alectinib oder Ceritinib oder Behandlung mit Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI. Die Zulassung von Lorlatinib im Mai 2019 basiert auf einer Phase-II-Studie, welche eine bisher in dieser Situation nicht erreichte Wirksamkeit nachwies. Dies zeigte sich in der Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und in der Ansprechrate, insbesondere im Gehirn. Lorlatinib wurde speziell entwickelt, bei Hirnmetastasen zu wirken.

Was bringt dies für die Patientinnen und Patienten mit sich? Es bedeutet das Hinauszögern der Chemotherapie und längeres Überleben ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität. Eine besondere Herausforderung stellen, wie eben bereits kurz erwähnt, die erworbenen Resistenzen dar. Hierbei ist wichtig zu verstehen, dass die Resistenzmuster je nach Vorbehandlung sehr unterschiedlich sind. Nach der Behandlung mit Zweitgenerations-ALK-TKI, die mittlerweile in den Leitlinien als Standardtherapie gelten, ist die Resistenzmutation mit der Bezeichnung G1202R am häufigsten. Das zunehmende Verständnis für die molekularen Ursachen der Resistenz ermöglicht die Entwicklung potenterer Arzneimittel wie Lorlatinib. Patienten mit ALK-positiver fortgeschrittener Erkrankung können somit aufgrund von Biomarkeranalysen mit stratifizierten Therapien behandelt werden.

Lorlatinib als nächste Option zeichnet sich vor allem dadurch aus, dass es bei allen bisher bekannten Resistenzmutationen wirkt. So zeigten sich in der Zulassungsstudie insbesondere bei den Patienten mit G1202R-Resistenzmutation gute Ansprechraten und progressionsfreies Überleben. Dies ist ein kleines Patientenkollektiv, das einen enorm hohen klinischen Bedarf hat, da für diese Patienten keine wirksamen zielgerichteten therapeutischen Alternativen existieren.

Wichtig zu erwähnen ist aber, dass Lorlatinib durchaus auch bei Progression ohne ALK-Resistenzmutation eine klinisch relevante Wirksamkeit zeigt. Lorlatinib erlaubt es so dem behandelnden Arzt, den nächsten Schritt bei der ALK-Therapie mit ihren Patienten zu gehen. Lorlatinib ist effektiv, ungeachtet der Vortherapie in der vorgelegten Zulassungsstudie, und

kann auch ohne weitere molekularpathologische Untersuchung im Progress angewendet werden, wenn diese beispielsweise nicht möglich ist.

Wir sind überzeugt, dass die vorgelegten Daten hinreichend valide und auch aussagekräftig genug sind, um den medizinisch relevanten Zusatznutzen zu zeigen. Der therapeutische Bedarf dieser Patientenpopulation ist nach wie vor groß, da die Mehrzahl der ALK-TKI-vorbehandelten Patienten einen Progress erleidet oder an der Erkrankung verstirbt. Dies zeigte sich alleine schon daran, dass der klinische Bedarf im Rahmen von Härtefälleprogrammen in Deutschland und anderen Ländern hoch war. So konnte einigen Betroffenen eine mögliche Option angeboten werden. Die Verfügbarkeit von Lorlatinib ermöglicht es nun, die Prognose der Patienten im Rahmen eines sequenziellen Therapieansatzes deutlich zu verbessern.

Zusammenfassend betonen wir Folgendes: Lorlatinib verringert die Größe des Tumors und lindert Symptome wie Brustschmerzen, Husten und Atemnot. Als ALK-TKI der Drittgeneration wurde Lorlatinib speziell entwickelt, um auch auf solche Krebszellen zu wirken, die sich im Gehirn ausgebreitet haben. Zudem ist Lorlatinib bei allen bekannten klinisch relevanten Resistenzmutationen im ALK-Gen wirksam, die nach vorherigen ALK-Therapien auftreten können, und kann einen Nutzen haben, wenn frühere Behandlungen bereits fehlgeschlagen sind. Das stellt aus unserer Sicht für Patientinnen und Patienten einen bisher unerreichten medizinischen Zusatznutzen dar. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – War es das, oder geht es noch weiter? – Danke schön für diese Einführung.

Dann habe ich die erste Frage an die Kliniker. Wir haben ein relativ breites Spektrum in deren Stellungnahmen. Die AkdÄ hat ausgeführt, dass Lorlatinib unter zugelassenen ALK-TKI auftretende Resistenzen überwindet und die gute Penetration ins Gehirn zu einer Aktivität gegen cerebrale Metastasen führen könne, sieht aber die vorgelegten Daten der nicht vergleichenden Studie als ungeeignet an, um einen Zusatznutzen zu zeigen.

Die DGHO und die AIO schreiben zusammengefasst, dass Lorlatinib zu den wirksamsten ALK-Inhibitoren gehöre, sagten aber, eine exakte Quantifizierung des Zusatznutzens sei aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Studien nicht möglich. Die DGP, die leider, vertreten durch Herrn Dr. Frost, noch nicht zugegen ist, kommt zu dem Ergebnis, dass Lorlatinib gegenüber Chemo- bzw. Chemoimmuntherapie den großen Vorteil habe, dass es sich um eine deutlich besser verträgliche, wirksamere und besonders im Hirn effektivere orale Therapie handelt – Letzteres betonen ja alle –, und sieht einen erheblichen Zusatznutzen. Damit haben wir so ziemlich alles, was das Angebotsspektrum des Hauses hergibt.

Deshalb richte ich folgende Fragen an die Kliniker: Welchen Stellenwert hat Lorlatinib aktuell in der klinischen Praxis? Wie wird in der klinischen Praxis mit dem spezifischen Nebenwirkungsspektrum umgegangen? Eben ist ja von der Firma Pfizer, von Herrn Dr. Moran, auf das Härtefallprogramm und andere Dinge hingewiesen worden, sodass wir dazu sicherlich Erkenntnisse haben. – Ich will einfach einmal von links nach rechts anfangen. – Herr Wörmann, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es ist jetzt leicht, die DGP zu kritisieren, wenn sie nicht da sind; das nutze ich dann gleich aus. Der Punkt ist so, wie wir es gesagt haben: Wir haben jetzt drei Substanzen, die relativ ähnlich sind, weil sie cerebral wirksam sind. Das sind Brigatinib, Alectinib und jetzt neu das Lorlatinib. Dahinter fallen Crizotinib und Ceritinib etwas ab,

weil sie dort eine Schwäche hatten. Wir haben hier zweimal diskutiert, gerade bei Alectinib in der Erstlinientherapie, dass nicht nur Metastasen effektiv behandelt werden, sondern dass das Auftreten von Hirnmetastasen dramatisch reduziert wurde; das haben Sie auch entsprechend bewertet. Das heißt, der reine Vorteil, dass es cerebral wirksam ist, ist natürlich relevant, und es ist für diese Patienten relevant.

Wir haben inzwischen allerdings ein ziemlich buntes Spektrum von Patienten. Wir fangen inzwischen bei unseren Patienten zum Beispiel mit Alectinib an. Es gibt aber auch Patienten, die über zwei, drei Jahre mit Crizotinib behandelt wurden; dann haben wir eine Rezidivsituation, in der wir cerebral wirksame Substanzen einsetzen müssen. Von unserer Seite aus – deswegen haben wir uns mit der Quantifizierung des Zusatznutzens so vorsichtig ausgedrückt – konstatieren wir: Ja, das ist wirksam, 40 Prozent Remission bei intensiv vorbehandelten Patienten, das ist gut. Wir haben hier Patienten, die fünf bis zehn Jahre leben. Dann ist es ein hoher Gewinn, nach drei oder fünf Jahren noch eine alternative Therapie zu haben.

Das Nebenwirkungsspektrum ist schon besonders: Sie haben das gesehen; die Fettstoffwechselstörung und die Ödemneigung sind eine Besonderheit. Das ist für uns aber deswegen relevant, weil alle diese ALK-Inhibitoren ein eigenes Nebenwirkungsspektrum zu haben scheinen. Das heißt, wir haben zum Beispiel bei Crizotinib bestimmte Nebenwirkungen, auch eine Ödemneigung, wir haben bei anderen, zum Beispiel bei Crizotinib, eine Erhöhung der Transaminasen. Das heißt, wir müssen auch bei Patienten die Präparate umsetzen, weil die Nebenwirkungen dominierend sind. Das sind die positiven Effekte.

Meines Erachtens haben wir auch deutlich gemacht: Natürlich wünschen wir uns eine Phase-III-Studie. Wir haben uns auch geärgert, dass der Datenschnitt von 2017 ist. Wir könnten uns gut vorstellen, dass man vielleicht für eine Nutzenbewertung eine Aktualisierung dieser Daten verlangt, auch bei einem international agierenden Unternehmen. Wir brauchen vergleichende Daten gegenüber denjenigen Präparaten, die wir jetzt aktuell als Therapie einsetzen würden.

In folgendem Punkt sind die Kollegen, glaube ich, ganz korrekt: Wir haben ja zuletzt hier intensiv über die Immuntherapie diskutiert, Immuntherapie zusammen mit Chemotherapie, und wir wissen, dass inzwischen auch Patienten mit ALK-positiven Lungentumoren auf Immunchemotherapie ansprechen. Das heißt, wir fangen irgendwann an, auch im zweiten oder dritten Rezidiv darüber nachzudenken, ob nicht doch eine Immunchemotherapie eine Alternative zu einer gezielten Therapie ist.

Ja, das, was die DGP sagt, ist korrekt: Wir gehen im Moment davon aus, dass die Nebenwirkungen höher sind. Trotzdem wissen wir das nicht. Wir wissen nicht, ob es in einem fortgeschrittenen Stadium vielleicht besser wäre, von der gezielten Therapie auf Immunchemotherapie zu wechseln, und auch dafür brauchen wir Studien. Deswegen unsere Formulierung: Ja, es ist hochwirksam, es geht in die Blut-Hirn-Schranke, es hat eine hohe Remissionsrate, insgesamt ist es gut verträglich; aber den Zusatznutzen quantifizieren kann man mit diesen Daten nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Eberhardt.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Ich kann mich dem, was Herr Wörmann gesagt hat, nur voll anschließen; wir gehen da konform. Ich will für Sie vielleicht nur noch einmal das Szenario klarmachen. Bei den ALK-positiven Patienten liegt vom Mechanismus her nicht die gleiche Situation vor wie bei der CML oder wie bei den gastrointestinalen Stromatumoren. Wir haben

am Anfang gedacht, dass es beim Lungenkarzinom mit ALK-Positivität vielleicht ein bisschen in diese Richtung geht.

Es ist in der Klinik leider so, dass es tatsächlich manchmal extrem junge Patienten sind. Mein jüngster Patient war 23; da haben wir es fast nicht geglaubt. Wir haben die ALK-Analyse erneut gemacht, und es hat sich dann bestätigt. Wir können jetzt zunehmend sehen, dass wir tatsächlich – es ist zwar ein Spektrum, es können auch mal Ältere sein – leider viele junge Patienten haben. Ich wollte damit nur für Sie ausdrücken: Bei diesen jungen Patienten gibt es einen Unmet Need, einfach Medikamente zu haben, wenn andere nicht mehr wirken.

Vielleicht, um das nur zu ergänzen: Es wäre schön, wenn wir es schaffen würden, in Zukunft irgendwann da eine rationale Ordnung hineinzubekommen, zum Beispiel über Rebiopsien – wir versuchen jetzt schon, relativ viele Rebiopsien bei diesen Patienten zu machen –, das heißt, wirklich zu versuchen, Folgendes auszuloten: Welche Möglichkeiten haben wir dann, wenn bestimmte Resistenzmutationen vorliegen, zwei weitere Medikamente auch ganz gezielt einzusetzen, wenn eine Rebiopsie uns das zeigt?

Es gibt aber bei den Lungenkarziomen eben auch Schwierigkeiten mit den Rebiopsien. Das klappt natürlich nur, wenn man sehr schön über endobronchialen Ultraschall an die Lymphknoten herankommt und wenn da wirklich der Progress ist. Wenn er nun woanders ist, wenn es im Cerebrum ist, können Sie sich vorstellen, dass es dann unmöglich wird, da eine Biopsie zu machen. Hinsichtlich der Überlegung, dass man über das Blut eine liquid biopsy macht, ist anzumerken, dass auch dies erst beginnt und noch nicht hundertprozentig validiert ist.

Wir haben also noch viele klinische Fragestellungen, und wir sind froh, wenn wir Medikamente haben, die wirksam sind und die uns dann noch für eine gewisse Zeit noch weiterhelfen, auch und gerade bei diesen jungen Patienten. Natürlich ist die Chemotherapie ebenfalls eine wichtige Option – Herr Wörmann hat es gesagt –, sogar in Einzelfällen die Chemoimmuntherapie, auch wenn wir häufig das Gefühl haben, dass die Immuntherapie bei diesen Patienten nicht ganz so gut wirkt. Wir wissen noch nicht warum das mechanistisch so ist, aber es scheint so zu sein. Das ist die klinische Situation: Wir haben einen Unmet Need, weil wir vor allen Dingen auch junge Patienten haben. – Das war von meiner Seite noch einmal ergänzend zu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Ludwig oder Herr Spehn.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Im Prinzip sehen wir es so, wie es DGHO und AIO formuliert haben. Ich werde jetzt nicht das wiederholen, was für die Substanz spricht und was gegen sie spricht. Ich darf nur daran erinnern, dass der Wirkstoff eine bedingte Zulassung bekommen hat, weil die Unsicherheit enorm groß ist, daran, dass diese bedingte Zulassung jährlich überprüft werden muss und dass natürlich entscheidend ist, dass wir eine randomisierte kontrollierte Studie in einem überschaubaren Zeitraum sehen.

Aus aktuellem Anlass darf ich an die Entscheidung des G-BA bei Olaratumab erinnern, wobei man auf der Basis einer Phase-II-Studie einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen hat und der Wirkstoff Anfang dieses Jahres vom Markt genommen wurde, weil die Phase-III-Studie dies in keiner Weise bestätigen konnte. Deswegen halten wir die Daten nicht für ausreichend aussagekräftig, um hier wirklich eine Nutzenbewertung vorzunehmen, und haben es so auch hineingeschrieben, „Zusatznutzen nicht belegt“, unabhängig davon, dass wir so,

wie es Herr Eberhardt gesagt hat, den Unmet medical Need gerade bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und Hirnmetastasen durchaus sehen und uns auch erhoffen, dass möglicherweise dieser Wirkstoff hier besser wirksam ist als die anderen TKI.

Grundsätzlich sehe ich das Problem, dass wir bei dieser Flut von TKI oder mittelfristig auch Checkpoint-Inhibitoren nie mehr die Aussagen bekommen, die wir eigentlich für eine klinische Entscheidung dringend brauchen, weil die Studien, die dazu durchgeführt werden müssen, gar nicht zeitnah durchgeführt werden können. Sie sehen hier, wie viele Kliniken weltweit daran beteiligt waren, mit ein bis zwei Patienten. Das heißt, man wird diese Studien dann auch weltweit konzipieren müssen; dies macht die Aussagekraft natürlich nicht unbedingt besser. – Herr Spehn hat aber noch einige detaillierte Punkte zu dem Dossier des Herstellers.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ludwig. Mussten Sie uns so weh tun mit dem beträchtlichen Zusatznutzen? Es ist Montagmorgen, wir waren gut gelaunt, wir wollten mal flexibel sein, und jetzt müssen Sie uns das wieder aufs Brot schmieren. Ich bin zutiefst betrübt, die ganze Woche ist schon wieder verdorben.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Es bot sich an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, Sie müssen das gleich loben, dass wir da doch mal mutig waren? Ich weiß es nicht; okay. – Herr Spehn.

**Herr PD Dr. Spehn (AkdÄ):** Wir mussten durchaus arbeiten, um das Dossier zu verstehen und aufzudröseln, weil die Gruppen sehr inhomogen sind und weil auch bei den verschiedenen Kohorten nicht angegeben ist, unter welcher Therapie nun zuletzt ein Progress aufgetreten ist. Es steht noch nicht einmal dezidiert in der Publikation, dass ein Progress die Bedingung war; aber es ist wohl vorauszusetzen, dass das so ist. Aber wir wissen nicht, wie die Gruppen sich verhalten, je nachdem, was zuletzt gegeben wurde.

Das andere ist die Frage nach der Vergleichstherapie. Sie haben gesagt, es gibt für diese Patienten nichts anderes, also Unmet medical Need. Das hieße ja, es gibt nur noch dieses eine Medikament. Die platinbasierte Chemotherapie war ja bis vor sechs, sieben Jahren der Standard. Dann kamen die TKI und zeigten sich eindeutig überlegen. Überlebensvorteil war allerdings nicht da, wenn ein Cross-over konsequent stattfand. Aber sie war der Standard und wurde oft bei besserer Verträglichkeit der TKI von diesen abgelöst. Bei den nicht-Platinvorbehandelten Patienten, die keine progredienten Hirnmetastasen haben, dürfte nach Scheitern eines Zweitgeneration-TKI auch die platinbasierte Chemotherapie eine Option sein; die NCCN gibt das auch parallel nebeneinander an. Da würde sich doch, wenn man jetzt wirklich den Stellenwert erfahren will, eine randomisierte Studie bei diesen Patienten anbieten, und dann wüssten Sie den Wert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Müller. – Bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Frage primär an den pharmazeutischen Unternehmer, aber eigentlich auch an die Fachgesellschaften. Es handelt sich um Folgendes: Sie haben eine Phase-III-Studie als vergleichende Studie aufgesetzt, die CROWN-Studie, also das, was uns hier in der Erstlinie fehlt. Korrigieren Sie mich, wenn das falsch ist. Herr Hecken hat ja auch danach gefragt: Wann haben wir vergleichende Ergebnisse? Das entspricht natürlich nicht dem hierzu bisher zugelassenen Anwendungsgebiet.

Jetzt ist meine Frage: Sehen Sie den Stellenwert von Lorlatinib langfristig eigentlich eher in der Zweit- oder Drittlinie, wie es hier untersucht wurde, oder in der Erstlinie? Für mich ist vor allem interessant, welche Rolle dabei die besonders gute Wirksamkeit bei den Resistenzmutationen spielt, die Sie ja auch als Alleinstellungsmerkmal hier aufgerufen hatten, zumal diese Mutationen teilweise oder in der Regel eben erst unter Second Generation-TKI auftreten, zum Beispiel die von Ihnen zitierte G1202R-Mutation. Das heißt, man würde Resistenzmutationen in der Erstlinie eher nicht erwarten. Könnten Sie etwas dazu sagen, vielleicht auch die Vertreter der Fachgesellschaften, wo Sie das sehen? In Bezug auf Alectinib haben Sie, Herr Wörmann, die gute ZNS-Wirksamkeit in der First Line erwähnt. Wie ist es hier?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe eine Wortmeldung von Frau Brinkmann. – Bitte.

**Frau Dr. Brinkmann (Pfizer):** Zunächst zu der von Ihnen angesprochenen CROWN-Studie, die in der Erstlinie Lorlatinib mit Crizotinib vergleicht. Ob Lorlatinib langfristig in der Erstlinie eine Relevanz hat oder auch nicht, das können wir dann beantworten, wenn uns Daten vorliegen; sie haben wir zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Das Gleiche ist, dass wir zum jetzigen Zeitpunkt auch gar nicht beantworten können, wie sich das Resistenzmusterverhalten in der Erstlinie in dieser Konstellation auswirkt und was dann quasi kommt, wenn man zum Beispiel Crizotinib und danach Lorlatinib oder umgekehrt einsetzen würde. Das muss uns jetzt die Zeit zeigen. Die Studie ist voll rekrutiert. Wir gucken, wenn [sobald] die Ergebnisse da sind.

Bezüglich der Resistenzmutation: Ja, wir wissen, dass nach dieser Zweitgeneration eben gerade die G1202R einen großen Stellenwert hat. Vor allen Dingen wissen wir mittlerweile, sowohl aus präklinischen als auch aus klinischen Daten, dass Lorlatinib da die am besten wirksame Substanz ist und aus unserer Sicht deswegen auch gerade da einen besonders hohen Stellenwert hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir können die Frage nicht beantworten. Ich glaube, das Beispiel, das wir hier gemeinsam die letzten Jahre hindurch erlebt haben, ist Osimertinib. Osimertinib war ursprünglich für die T970M-Mutation bei den EGFR-mutierten NSCLC designiert und war explizit dafür zugelassen, und in diesem Zusammenhang haben wir hier diskutiert, ob es auch in der Erstlinientherapie angewendet werden soll. Dann ist es in der Zweitlinientherapie auch gut bewertet worden. Es hat sich letztlich herausgestellt, dass es wahrscheinlich der beste Erstlinien-EGFR-TKI ist, weil es eben kein für diese Mutation designierter TKI ist, sondern ein TKI für alle EGFR-Mutationen.

Ich sehe Lorlatinib sehr ähnlich: Es ist nicht designiert für die spezifische Mutation, sondern insgesamt für ALK-Mutationen; deswegen kann ich das nicht sagen. Ich kann mir schon vorstellen, dass wir in fünf bis zehn Jahren hier sitzen und sagen werden: Vielleicht wäre es besser, Alectinib oder Brigatinib oder Lorlatinib in erster Linie zu geben, weil es weniger Resistenzen bestimmter Art hervorruft; aber so weit sind wir nicht annähernd. Da Lorlatinib nicht für eine bestimmte Mutation designiert ist, kann ich mir vorstellen, dass es in der Erstlinie auch wirkt. Dann ist es ja in derselben Gruppe, die ich eben genannt habe, nämlich in den dreien, die allesamt die Blut-Hirn-Schranke überschreiten. Aber speziell als Resistenzmedikament sehe ich es im Moment nicht.

(Frau Dr. Müller: Vielen Dank!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzung AkdÄ?

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Ganz kurz nur eine kleine Ergänzung: Was Frau Müller vorgebracht hat, ist in der Tat eine wichtige wissenschaftliche Frage. Genau so, wie Herr Wörmann gesagt hat, haben wir es hinsichtlich Osimertinib vor einer Woche gehört und jetzt die Daten, dass tatsächlich der Overall Survival besser ist, wenn man es primär, also First Line gibt. Das ist für ALK noch völlig unklar, und das ist eine Fragestellung, die sich tatsächlich in den nächsten Jahren ergeben wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war jetzt Herr Dr. Eberhardt von der AIO. – Jetzt Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Nachdem ich mich schon einmal unbeliebt gemacht habe, Herr Hecken, nur eine ganz kurze Zusatzbemerkung: Es kann natürlich auch sein, dass wir in fünf bis zehn Jahren sagen werden, dass diese genombasierten Therapien, die auf Resistenzmutationen basieren, überholt sind und wir eigentlich damit ein statisches Verfahren haben, was uns nicht diejenigen Antworten gibt, die wir eigentlich brauchen, und dass wir doch funktionelle Untersuchungen benötigen; das ist alles offen.

Das widerspricht nicht dem, was vorher gesagt wurde; ich will nur fürs Protokoll ergänzen, dass wir nicht zu optimistisch sein sollten, dass wir, basierend auf dieser genombasierten Medizin, den immer mehr genombasierte Therapieentscheidungen wirklich die relevanten Botschaften mittelfristig bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ludwig. Damit haben Sie sich bei uns nicht unbeliebt gemacht, aber bei anderen Teilnehmern. Ich sehe, Sie verteilen gleichmäßig, das ist ja auch schon schön. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Zuerst einmal vielen Dank an die Stellungnehmer. Übrigens an die AkdÄ ganz herzlichen Dank explizit dafür, dass Sie sich den Kohorten so intensiv gewidmet und sich in Ihrer Stellungnahme damit beschäftigt haben, weil die Information dazu doch etwas lückenhaft war, wie das IQWiG dies auch gesehen hat.

Ich habe noch eine Nachfrage zum Stellenwert der Chemotherapie, basierend auf etwas, was Sie, Herr Dr. Spehn, gerade ansprachen. Wenn ich es richtig verstanden habe, sagten Sie, platinbasierte Chemotherapie ohne irgendetwas anderes komme als Option infrage, falls nicht mit Platin vorbehandelt worden sei – das ist plausibel – und wenn es keine ZNS-Filialie gebe, was ebenfalls plausibel ist, weil die Wirksamkeit da nicht gut ist; das haben wir ja häufig.

Vielleicht könnten Sie noch einmal etwas dazu sagen – Sie haben der zVT zugestimmt –, wie Sie das sehen, und auch noch einmal etwas differenzierter auf Folgendes eingehen – Herr Wörmann hat ja auch gesagt, es hat einen Stellenwert, und Sie sagten das wohl auch – : Wann ist der Punkt – jetzt haben wir ja fünf ALK-TKI –, wann ich aufhöre, ALK-TKI zu geben? Wann entscheide ich mich für eine Chemotherapie, oder gibt es eine Situation, in der ich sage, jetzt keinen weiteren ALK-TKI, sondern eine Chemotherapie? Ebenfalls noch ergänzend: Wann kommen all diese Optionen nicht mehr infrage – wir haben ja zwei zVT-Gruppen gebildet –, wann ist der Punkt für BSC?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Spehn, Sie waren als Erster angesprochen, dann Herr Wörmann.

**Herr PD Dr. Spehn (AkdÄ):** Über die Frage, wann eine Chemotherapie in die Therapiesequenz gut einzubringen ist, haben wir auch zuvor schon im Foyer miteinander gesprochen. Sie haben es gesagt: Bei Patienten, die mit einem Zweitgenerations-TKI behandelt worden sind, die eine hohe ZNS-Wirksamkeit haben, und mit einer Progression darunter, die nicht im ZNS ist, würde es sich eigentlich bei der derzeitigen Datenlage anbieten, das an diesem Punkt zu machen.

Im Dossier, in dem Modul 4, steht ja, dass die Chemotherapie kaum wirkt. Das ist nur der Fall für die Zweitlinien-Chemotherapie, also nach Platin. Da hat man tatsächlich Remissionsraten von 6 oder 7 Prozent auch im Vergleich zu den ALK. In der Primärtherapie bei Platin-naiven Patienten gab es bei Crizotinib wohl 24 Prozent Remissionsrate; bei Alectinib betrug sie wohl auch 45 Prozent. Die Remissionsraten liegen da also bei therapienaiven Patienten bei 30 Prozent. Das mag, wenn sie schon eine Therapielinie mit einem TKI durchlaufen haben, ein Stück weniger werden; aber man hat vernünftige Remissionsraten. Das gehört unseres Erachtens an diese Stelle, und es wäre dann eine Vergleichssubstanz für eine randomisierte Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wirklich solide können wir das nicht beantworten. Folgendes ist eben schwierig: Eigentlich können wir jetzt nicht die alten Remissionsdaten aus der Erstlinientherapie übertragen. Wir wissen nicht, wie einer nach vier, fünf Jahren mit zwei ALK-Inhibitoren auf Chemotherapie anspricht. Wir gehen ein Risiko ein, dass er vielleicht dann vermehrt cerebrale Metastasen hat; wir wissen aber auch nicht, dass das so ist. Ich glaube, wir wissen es wirklich nicht.

Allerdings würde ich Folgendes sagen: Wir würden heute nicht mehr alleine mit Chemotherapie agieren. Wir würden sicherlich gerade auch bei den Jüngeren auf jeden Fall eine Immunchemotherapie als Standard nehmen, weil die Daten besser sind als mit der reinen Chemotherapie und wir eben nicht nur die Chance einer Remission haben, sondern die eines langfristigen Überlebens für die Patienten, nach den Daten, die hier vor zwei Monaten intensiv diskutiert wurden, zumindest über mehrere Jahre. Nein, das kann ich nicht beantworten.

Best-Supportive-Care: Ohne Frage. Wir haben gerade eine Patientin – das ist das andere Spektrum gegenüber dem, was Herr Eberhardt hat –, zweite Hälfte 70, die jetzt trotz aller Therapien einen Progress von cerebralen Metastasen hat. Dann ist Best-Supportive-Care angezeigt. Sie ist auf der Palliativstation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Kurze Ergänzung nur: Wir wissen, dass Cisplatin/Pemetrexed bei ALK-positiven Patienten eine sehr gute Therapie ist. Das ist dann immer mal wieder ein Diskussionspunkt. Wir wissen in der Tat: Das ist auch eine wissenschaftliche Frage. Wir haben aus Einzelfallberichten den Eindruck, dass zum Beispiel Patienten mit einer zusätzlichen TP53-Mutation vielleicht diejenigen sind, die wir dann relativ schnell auch mit einer Chemotherapie zusätzlich behandeln sollten. Aber das sind erste Hinweise aus Einzelfällen. Ich meine, das ist leider momentan alles noch wissenschaftliche Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Spehn, bitte.

**Herr PD Dr. Spehn (AkdÄ):** Zur Immuntherapie bei den ALK-positiven Patienten: Ja, es gab diese eine Publikation, die ATLANTIC-Studie, in der bei ALK-positiven Patienten dann doch eine gewisse Wirksamkeit zu erkennen war; Durvalumab war das in dieser Studie. Aber bei den PD-L1 hoch exprimierenden waren es 12 Prozent – das ist nicht viel –; bei den PD-L1 niedrig exprimierenden waren es 4 Prozent bzw. ein Patient. Es kann also als gesichert gelten, dass die Immuntherapie bei diesen ALK-Patienten – bei den EGFR-mutierten sowieso – deutlich weniger wirksam ist. Wenn man sagte, eine Kontrolle wäre Chemotherapie plus Immuntherapie, dann wäre das meines Erachtens nicht sehr fest begründet. Die Chemotherapie ist etabliert und böte sich dann eher an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Spehn. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Herr Opitz.

**Herr Opitz:** Ich habe eine Frage, vielleicht an die Fachgesellschaften. In dieser Studie wurden auch Patienten mit cerebralen Metastasen aufgenommen, die eine Ganzhirnbestrahlung oder auch eine stereotaktische Bestrahlung erhalten haben. Die Bestrahlung musste mindestens zwei Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen worden sein, also relativ zeitnah zu der systemischen Therapie. Meine Frage ist, ob es durch die Vorbestrahlung eventuell eine Überschätzung der cerebralen Wirksamkeit von Lorlatinib gegeben hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Fragen des pharmazeutischen Unternehmers zur Studie beantworte ich nicht. – Ich verstehe Ihren Punkt. Sie wollen, so glaube ich, andeuten, dass wir bei cerebraler Bestrahlung von Hirnmetastasen oft vier bis sechs oder acht Wochen warten sollten, wovon wir eine Remission wirklich beurteilen. Wenn man da hineintherapiert, kann man es fehlinterpretieren. Da kann ich Ihnen nicht widersprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eberhardt.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Das ist hier nur das Einschlusskriterium gewesen. Das ist ein übliches Einschlusskriterium. Das bedeutet aber nicht, dass die meisten Patienten vor zwei Wochen mit Strahlentherapie behandelt wurden. Das Problem bei den ALK-Patienten ist, dass sie häufig multiple cerebrale Metastasen haben, und dann wird es halt so gemacht: Zuerst wird eine Ganzschädelbestrahlung gemacht, weil man in der Situation, wenn da 20 Metastasen sind, ansonsten erst einmal nicht klarkommt, und dann wartet man; man wartet meistens ein paar Monate. Wenn diese Patienten dann an irgendeiner Stelle eine Progression haben, dann besteht ja wieder eine Behandlungsnotwendigkeit. Ich glaube eher, dass man es jetzt überschätzt, wenn man sagt, die hätten alle noch vor zwei Wochen Bestrahlung gehabt, und das sei alles noch Strahleneffekt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Kann der pU dazu etwas sagen, ob sie alle exakt vor zwei Wochen noch Strahlentherapie hatten oder ob vielleicht längere Zeiträume dazwischenlagen? Ist das irgendwie erfasst worden?

**Frau Schmitter (Pfizer):** Dazu liegen uns gerade keine Daten vor, dazu können wir leider nichts sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das heißt, wir haben die Lebenserfahrung von Herrn Dr. Eberhardt gegen – –

(Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Meistens ist es doch so, dass Studien noch offen sind!)

– Ja, meistens ist es so, dass das Wasser den Berg herunterläuft.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Ja; aber es gibt ja Einschlusskriterien. Dann müssten sie progredient sein, und wenn sie nicht progredient sind, dann dürften sie eigentlich da nicht hinein. Da müsste man einmal in einen Fall gucken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen? – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine letzte Frage zu den Nebenwirkungen. Sie hatten ja schon etwas dazu gesagt, dass die Entscheidung für einen bestimmten ALK-Inhibitor nach dem Nebenwirkungsspektrum fällt und dass diese individuell sind. Nun gibt es ja noch eine Besonderheit, die in der jetzigen Stellungnahme von der DGHO auch betont wurde, nämlich diese Wechselwirkungen, die sich wegen der starken Induktion von CYP3A4 ergeben. Jetzt ist meine Frage: Welche Rolle spielt das in der klinischen Praxis bei diesen Patienten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist fast ein neues Feld, das wir in den letzten Jahren aufgemacht haben, dass wir gemerkt haben, da liegen ja inzwischen über hundert neue Arzneimittel, dass relativ viele CYP-Induktoren da sind. Wir haben gerade in unserem Onkopedia-Format komplett eine eigene Sektion Interaktionen, wirklich erst jetzt letzte Woche aufgemacht, weil wir merken, wie relevant das ist.

Meines Erachtens ist der Punkt nicht so sehr, dass wir es nicht einsetzen. Der Punkt liegt bei all den anderen Medikamenten, die wir einsetzen, zum Beispiel Magenschutzpräparate oder Antibiotika, oder darin, dass dann, wenn jemand zum Beispiel ein Anfallsleiden hat, vielleicht auch im Zusammenhang mit der Metastasierung, Medikamente da sind, die überlappen und im schlechten Falle eben derart interagieren, dass bestimmte Medikamente in ihrer Dosierung unter- oder überdosiert werden. Der Punkt ist nicht, dass wir es deswegen nicht einsetzen, sondern dass es noch mehr Aufmerksamkeit von unserer Seite erfordert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ganz kurz. Das ist natürlich ein sehr relevantes Enzym beim Arzneimittelmetabolismus. Das bedeutet, Frau Müller, dass Sie ein sehr gutes Programm haben müssen, wobei Sie dann sehr genau schauen, ob diese Interaktionen mit den vielen anderen Medikamenten auftreten, die diese Patienten in der Regel haben. Ich will nur ergänzen: Es ist keine irrelevante P450-Interaktion, sondern eine der relevantesten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, Nachfrage?

**Frau Dr. Müller:** Ja. – Nachdem Sie jetzt zum Beispiel epileptische Anfälle erwähnten – das sind ja Patienten mit ZNS-Filiae –, kann man sich gut und plausibel vorstellen, dass das in diesem Klientel wirklich eine wichtige Rolle spielt, weil sie eben auch die anderen Arzneimittel benötigen. Aber Sie haben ja gesagt, wenn ich das richtig verstanden habe, dass Sie das

mit Dosisanpassungen entsprechend hinbekommen. Erfahrung hat man wahrscheinlich hiermit noch nicht so viel. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay? – Danke schön. – Weitere Fragen? – Da sehe ich keine. – Frau Brinkmann.

**Frau Dr. Brinkmann (Pfizer):** Keine Fragestellung. Ich habe eben das Ausstehende zum Thema Studienprotokolle Ganzhirnbestrahlung nachgeguckt. Wie Herr Eberhardt schon richtig sagte, mussten die Patienten einen Progress erleiden, als Einschlusskriterium, aber auch mindestens vier Wochen Abstand zu einer Ganzhirnbestrahlung aufweisen, eben als Ausschlusskriterium.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Es gibt keine weiteren Fragen mehr. Dann würde ich dem Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. – Frau Schmitter, bitte schön.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Besten Dank an alle Anwesenden für die Diskussion heute Vormittag. Aus der Diskussion ist deutlich geworden, dass Lorlatinib eine gute Wirksamkeit bei Hirnmetastasen zeigt. Weiterhin ist Lorlatinib eine wichtige Option für Patienten, bei denen keine andere zielgerichtete Therapie mehr wirksam ist. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:52 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2019-B-135 Lorlatinib**

Stand: August 2018

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Lorlatinib

[zur Behandlung des ALK-positiven NSCLCs nach vorheriger TKI-Therapie]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*

- Arzneimittel zur Behandlung des NSCLCs mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder BRAF-V600-Mutationen wurden nicht berücksichtigt
- Arzneimittel zur Behandlung des NSCLCs mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie wurden ebenfalls nicht berücksichtigt

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

*Nicht angezeigt*

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

#### **Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:**

- Alectinib (ALK-positives NSCLC, Erstlinie): Beschluss vom 21.06.2018
- Alectinib (ALK-positives NSCLC, nach Crizotinib): Beschluss vom 19.10.2017
- Ceritinib (ALK-positives NSCLC, Erstlinie): Beschluss vom 01.02.2018
- Ceritinib (ALK-positives NSCLC, nach Crizotinib): Beschluss vom 16.03.2017
- Crizotinib (ALK-positives NSCLC, Erstlinie): Beschluss vom 16.06.2016
- Crizotinib (ROS1-positives NSCLC): Beschluss vom 16.03.2017

#### **Richtlinien:**

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

- Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Lorlatinib	<p><u>Geplantes Anwendungsgebiet:</u> Lorviqua als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), welche im Vorfeld mit einem oder mehreren ALK Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) behandelt wurden, mit Ausnahme von Patienten, welche Crizotinib als einzigen TKI erhielten.</p>
<b>Chemotherapien:</b>	
Carboplatin L01XA02 generisch	Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden. (Cisplatin Teva® 1 mg / ml Konzentrat)
Docetaxel L01CD02 generisch	<p>Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. (Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat)</p>
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden. (Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Konzentrat)
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	<p>Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.</p>

Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...]. (Mitomycin Teva® 1 mg/ml)
Paclitaxel L01CD01 generisch	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen. (Paclitaxel-GRY® 6 mg/ml Konzentrat)
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane®	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Pemetrexed L01BA04 Alimta®	Alimta ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. Alimta in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist.
Vindesin L01CA03 Eldesine®	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 generisch	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4). (Vinorelbin onkovis 10 mg/ml Konzentrat)
<b>Proteinkinase-Inhibitoren:</b>	
Alectinib L01XE36 Alecensa®	Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten. Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.
Ceritinib L01XE28 Zykadia®	Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC). Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

Crizotinib L01XE16 Xalkori®	XALKORI als Monotherapie wird angewendet bei: <ul style="list-style-type: none"><li>• Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)</li><li>• Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)</li><li>• Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)</li></ul>
-----------------------------------	---

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2018-B-135 (Lorlatinib)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 12. Juli 2018

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse .....	6
3.2 Cochrane Reviews .....	8
3.3 Systematische Reviews.....	9
3.4 Leitlinien.....	16
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	35
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	37
Referenzen .....	39

## Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive care
CIS	Cisplatin
DAHTA	DAHTA Datenbank
DOC	Docetaxel
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
M+	mutation positive (EGFR)
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PAX	Paclitaxel
PEM	Pemetrexed
PFS	Progression Free Survival

QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosinkinsaseinhibitor
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
WHO	World Health Organization
WT	Wild Type

## 1 Indikation

zur Behandlung des ALK-positiven NSCLCs (non-small cell lung cancer) nach Versagen von Alectinib oder Ceritinib

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.03.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1324 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 23 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

---

#### **G-BA, 2017 [11].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib

Siehe auch IQWiG, 2017 [14,15].

#### **Anwendungsgebiet**

Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Docetaxel *oder* Pemetrexed *oder* Ceritinib

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:  
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Best-Supportive-Care

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

#### **G-BA, 2017 [10].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib (Ablauf der Befristung)

Siehe auch IQWiG, 2016 [16].

### **Anwendungsgebiet**

Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

- a.) Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt.
- b.) Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- a) Docetaxel oder Pemetrexed
- b) Best-Supportive-Care

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

- a) gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:  
Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2016 [9].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) vom 16.06.2016  
Siehe auch IQWiG, Jahr [17].

### **Anwendungsgebiet**

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).

### **Vergleichstherapie**

- a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist  
Docetaxel oder Pemetrexed zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein).
- b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist  
Best-Supportive-Care zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

- a) Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## **3.2 Cochrane Reviews**

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

### 3.3 Systematische Reviews

---

**He X et al., 2015 [13].**

Efficacy and safety of docetaxel for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III randomized controlled trials

#### **Fragestellung**

We intended to conduct a systematic review and meta-analysis for all the eligible Phase III randomized controlled trials and to compare the risk–benefit information between docetaxel and other representative NSCLC drugs such as pemetrexed or vinca alkaloid in order to get a more credible result and evaluate the benefit of docetaxel for NSCLC treatment.

#### **Methodik**

Population: advanced NSCLC

Intervention: docetaxel

Komparator: pemetrexed or vinca alkaloid

Endpunkt: overall response rate (ORR), median survival time, progression-free survival (PFS), disease control rate, and toxicities

Recherche/Suchzeitraum: Cochrane Library, PubMed, Embase, and the ISI Web of Knowledge to January 24, 2015

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score

#### **Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien: 7 RCTs (n=2080 patients)

## Charakteristika der Population:

**Table 1** Characteristics of the seven eligible Phase III randomized trials in this meta-analysis

Study	Study region	Intervention	Number	Median age (years)	Male (%)	Stage	Outcome	Jadad score
Rodrigues-Pereira et al <sup>20</sup>	Argentina	Doc (75 mg/m <sup>2</sup> ) + Carb	105	58.9	47.6	Stage IIIB/IV	SWT, OS, PFS	3
		Pem (500 mg/m <sup>2</sup> ) + Carb	106	60.1	60.4			
Karampeazis et al <sup>23</sup>	Greece	Doc (38 mg/m <sup>2</sup> )	66	75.5	92.4	Stage IIIB/IV	OS, ORR, TTP, ToxI	4
		Vin (25 mg/m <sup>2</sup> )	64	77	93.8			
Vergnenegre et al <sup>21</sup>	France	Doc (75 mg/m <sup>2</sup> )	75	64	85.3	Stage IIIB/IV	OS, PFS, ORR, ToxI	3
		Pem (500 mg/m <sup>2</sup> )	75	62	82.7			
Krzakowski et al <sup>25</sup>	France	Doc (75 mg/m <sup>2</sup> )	275	60	75.3	Stage III/IV	PFS, ORR, OS	4
		Vfl (320 mg/m <sup>2</sup> )	262	61.9	75			
Kudoh et al <sup>24</sup>	Japan	Doc (60 mg/m <sup>2</sup> )	88	76	77.5	Stage IIIB/IV	OS, PFS, ORR, ToxI	3
		Vin (25 mg/m <sup>2</sup> )	91	76	74.7			
Hanna et al <sup>22</sup>	United States	Doc (75 mg/m <sup>2</sup> )	288	57	75.3	Stage III/IV	OS, PFS, ORR, ToxI	3
		Pem (500 mg/m <sup>2</sup> )	283	59	68.6			
Kubota et al <sup>26</sup>	Japan	Doc (60 mg/m <sup>2</sup> ) + Cis	151	63	64.2	Stage IV	OS, ORR, ToxI	3
		Vds (3 mg/m <sup>2</sup> ) + Cis	151	64	68.2			

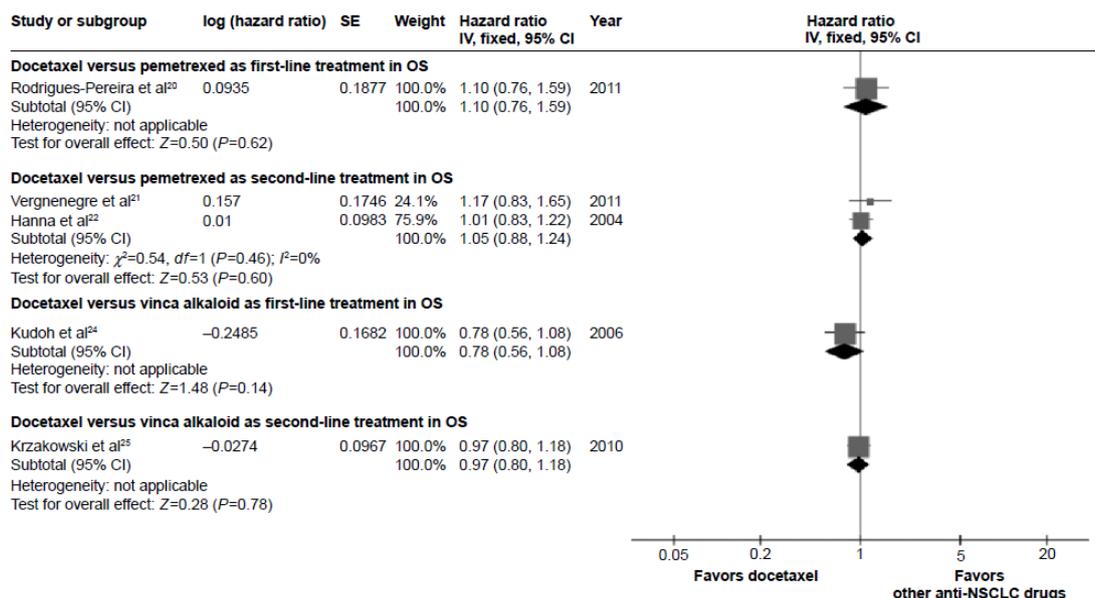
**Abbreviations:** Doc, docetaxel; Carb, carboplatin; Pem, pemetrexed; Vin, vinorelbine; Vfl, vinflunine; Vds, vindesine; Cis, cisplatin; SWT, survival without grade 3 or 4 toxicity; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; ORR, overall response rate; TTP, time to tumor progression; ToxI, toxicity indexes.

## Studienergebnisse:

### Overall survival

No significant difference was found in the pooled HR for OS between docetaxel and pemetrexed as both first-line and second-line treatment (HR 1.10, 95% CI: 0.76–1.59, P=0.62; HR 1.05, 95% CI: 0.88–1.24, P=0.60, respectively).

OS for docetaxel versus vinca alkaloid as first-line treatment was not statistically different (HR 0.78, 95% CI: 0.56–1.08, P=0.14). There was also no difference in OS between docetaxel and vinca alkaloid as second-line treatment (HR 0.97, 95% CI: 0.80–1.18, P=0.78) (1 RCTs).



**Figure 2** Comparison of OS between docetaxel and other anti-NSCLC drug interventions.

**Abbreviations:** CI, confidence interval; IV, inverse variance; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; SE, standard error.

### Progression-free survival

Similar to the result of OS, there was no significant difference in PFS between docetaxel and pemetrexed as both first-line and second-line treatment (HR 1.10, 95% CI: 0.81–1.49, P=0.54; HR 1.03, 95% CI: 0.86–1.23, P=0.74, respectively).

In terms of docetaxel with vinca alkaloid as first-line treatment, there was a significant statistical difference in PFS (HR 0.63, 95% CI: 0.45–0.82, P=0.001). However, docetaxel was associated with no significant improvement in PFS compared with vinca alkaloid as second-line treatment (HR 1.00, 95% CI: 0.83–1.19, P=0.96) (Figure 3).

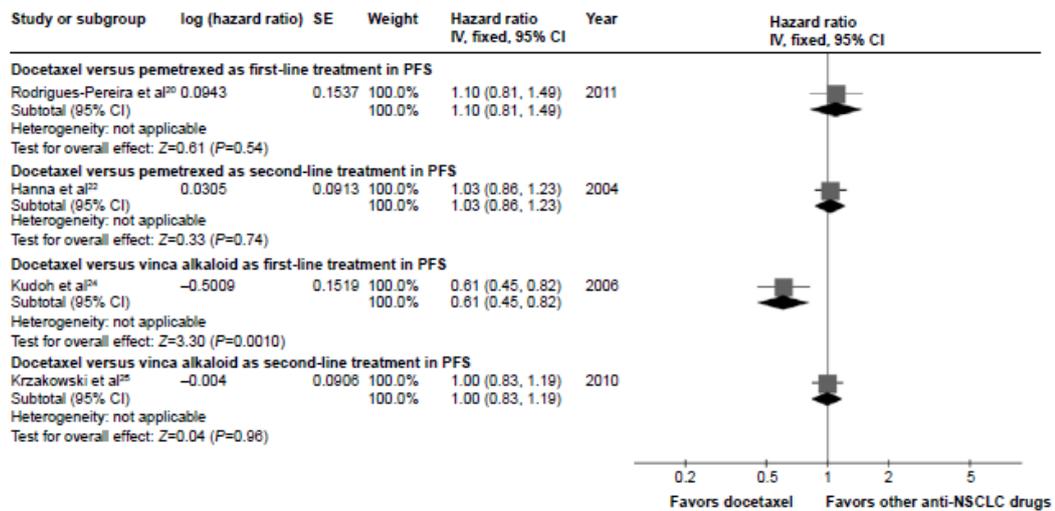


Figure 3 Comparison of PFS between docetaxel and other anti-NSCLC drug interventions.

Abbreviations: CI, confidence interval; IV, inverse variance; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; SE, standard error.

### Grade 3/4 hematological and non-hematological toxicity

Table 2 Comparison of grade 3/4 toxicity between docetaxel and pemetrexed as first-line treatment

Grade 3/4 toxicity symptom	Docetaxel	Pemetrexed	OR (95% CI)	P-value
<b>Hematologic events</b>				
Neutropenia	68/105	35/106	3.73 (2.11, 6.59)	<0.00001
Anemia	2/105	13/106	0.14 (0.03, 0.63)	0.01
Thrombocytopenia	3/105	10/106	0.28 (0.08, 1.06)	0.06
Leukopenia	42/105	17/106	3.49 (1.82, 6.68)	0.0002
Febrile neutropenia	9/105	0/106	20.97 (1.20, 365.10)	0.04
<b>Non-hematologic events</b>				
Diarrhea	4/105	1/106	4.16 (0.46, 37.84)	0.21
Nausea	1/105	1/106	1.01 (0.06, 16.36)	0.99
Vomiting	0/105	1/106	0.33 (0.01, 8.28)	0.50

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.

**Table 5** Comparison of grade 3/4 toxicity between docetaxel and vinca alkaloid as second-line treatment

Grade 3/4 toxicity symptom	Docetaxel	Vinca alkaloid	OR (95% CI)	P-value
<b>Hematologic events</b>				
Neutropenia	82/277	90/274	0.86 (0.60, 1.23)	0.41
Anemia	8/277	20/274	0.38 (0.16, 0.87)	0.02
Thrombocytopenia	1/277	6/274	0.16 (0.02, 1.35)	0.09
Leukopenia	59/277	64/274	0.89 (0.59, 1.33)	0.56
Febrile neutropenia	13/277	9/274	1.45 (0.61, 3.45)	0.40
<b>Non-hematologic events</b>				
Diarrhea	5/277	2/274	2.50 (0.48, 13.00)	0.28
Nausea	3/277	4/274	0.74 (0.16, 3.33)	0.69
Vomiting	3/277	5/274	0.59 (0.14, 2.49)	0.47

**Abbreviations:** CI, confidence interval; OR, odds ratio.

### Referenzen zur Zweitlinie

21. Vergnenegre A, Corre R, Berard H, et al; 0506 GFPC Team. Cost-effectiveness of second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer: an economic, randomized, prospective, multicenter phase III trial comparing docetaxel and pemetrexed: the GFPC 05-06 study. *J Thorac Oncol.* 2011;6:161–168.
22. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22: 1589–1597.
25. Krzakowski M, Ramlau R, Jassem J, et al. Phase III trial comparing vinflunine with docetaxel in second-line advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28:2167–2173.

### Weitere Referenzen

20. Rodrigues-Pereira J, Kim JH, Magallanes M, et al. A randomized phase 3 trial comparing pemetrexed/carboplatin and docetaxel/carboplatin as first-line treatment for advanced, nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6:1907–1914.
24. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol.* 2006;24:3657–3663.
26. Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, et al; Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2004;22:254–261.
23. Karampeazis A, Vamvakas L, Agelidou A, et al. Docetaxel vs. vinorelbine in elderly patients with advanced non – small-cell lung cancer: a hellenic oncology research group randomized phase III study. *Clin Lung Cancer.* 2011;12:155–160.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

According to the results of our study, docetaxel is a more effective and safer agent as first-line therapy in NSCLC compared with vinca alkaloid. As for second-line treatment, docetaxel causes no effective difference except for lower toxicity occurrence when compared with vinca alkaloid. There was no difference in efficacy between docetaxel and pemetrexed. However, docetaxel leads to a higher rate of neutropenia and lower rate of anemia symptom compared with pemetrexed in clinical application.

### Kommentare zum Review

- Vortherapien nicht beschrieben

---

### **Zhong A et al., 2015 [23].**

The efficacy and safety of pemetrexed-based doublet therapy compared to pemetrexed alone for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an updated meta-analysis

## **Fragestellung**

Pemetrexed is currently recommended as the second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). However, it is unclear whether pemetrexed-based doublet therapy improves treatment efficacy and safety. Thus, this meta-analysis was performed to resolve this controversial question.

## **Methodik**

### Population:

patients diagnosed pathologically with NSCLC and treated previously

### Intervention:

single-agent pemetrexed

### Komparator:

pemetrexed-based doublet

### Endpunkt:

progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR)

### Recherche/Suchzeitraum:

PubMed, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials bis 03/ 2015

### Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk of bias tool

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

Ten trials that pooled 1,281 patients in the pemetrexed-based doublet arm and 1,238 patients in the pemetrexed-alone arm were included in this meta-analysis

### Charakteristika der Population:

- Of the ten studies, eight were randomized Phase II trials,10–13,15,16,18,19 and the other two were randomized Phase III trials.14,17
- Among these studies, two compared pemetrexed plus carboplatin with pemetrexed alone,10,15 two compared pemetrexed plus erlotinib with pemetrexed alone,16,18 one compared pemetrexed plus enzastaurin with pemetrexed alone,11 one compared pemetrexed plus bortezomib with pemetrexed alone,12 one compared pemetrexed plus matuzumab with pemetrexed alone,13 one compared pemetrexed plus vandetanib with pemetrexed alone,14 one compared pemetrexed plus nintedanib with pemetrexed alone,17 and one compared pemetrexed plus eribulin mesylate with pemetrexed alone.19
- Using the Jadad scale, three trials scored 5, two scored 4, four scored 3, and one scored 2.

### **Studienergebnisse:**

Pemetrexed alone, an improved PFS was observed in Phase III trials (HR, 0.83; 95% CI, 0.73–0.95; P=0.005) in those that received a combination with erlotinib (HR, 0.61; 95% CI, 0.46–0.81; P=0.001), treated with targeted drug (HR, 0.85; 95% CI, 0.77–0.94; P=0.001), and

with a non-squamous histology (HR, 0.80; 95% CI, 0.71– P=0.001). Regarding OS, a prolonged survival time was observed in nonsquamous NSCLC patients who received the combination of pemetrexed and erlotinib (HR, 0.71; 95% CI, 0.54–0.94; P=0.02). No statistically significant differences were observed in other subgroup analyses.

**Table 2** Pooled and subgroup analysis of OS and PFS

Subgroup	Number of trials	OS, HR (95% CI)	PFS, HR (95% CI)
All	10	0.92 (0.83–1.02)	<b>0.86 (0.75–0.99)</b>
Phase			
II	8	0.89 (0.74–1.07)	0.89 (0.72–1.09)
III	2	0.97 (0.83–1.14)	<b>0.83 (0.73–0.95)</b>
Combined agent			
Erlotinib <sup>a</sup>	2	<b>0.71 (0.54–0.94)</b>	<b>0.61 (0.46–0.81)</b>
Target drug	8	0.93 (0.82–1.05)	<b>0.85 (0.77–0.94)</b>
Carboplatin	2	0.92 (0.74–1.13)	0.84 (0.54–1.31)
Histology			
Squamous	3	0.62 (0.31–1.21)	0.94 (0.64–1.40)
Nonsquamous	6	0.98 (0.94–1.02)	<b>0.80 (0.71–0.91)</b>

**Notes:** <sup>a</sup>Patients all had a nonsquamous histology. The figures in bold indicate the pooled HR was significantly different between pemetrexed-based doublet therapy and pemetrexed alone.

**Abbreviations:** OS, overall survival; PFS, progression-free survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

## Safety

There were significantly higher incidences of grade 3–4 neutropenia and thrombocytopenia in the pemetrexed-based doublet arm compared with the single-agent pemetrexed arm. However, there were no significant differences in the incidence of grade 3–4 anemia, fatigue, or leukopenia between groups (Table 3). Except for the grade 3–4 anemia and leukopenia, no significant interstudy heterogeneity was observed.

**Table 3** Outcome of grade 3 or 4 toxicities in a meta-analysis comparing pemetrexed-based doublet therapy with pemetrexed alone

Toxicity	Trials	Pemetrexed-based doublet therapy	Pemetrexed alone therapy	Heterogeneity		OR (95% CI)	P-value
				p	I <sup>2</sup>		
Grade 3–4 anemia	7	43/719	52/737	0.076	47.5	0.85 (0.56–1.28)	0.43
Grade 3–4 neutropenia	8	122/528	61/547	0.56	0	2.01 (1.45–2.78)	0.00
Grade 3–4 thrombocytopenia	6	57/479	16/476	0.44	0	3.77 (2.16–6.59)	0.00
Grade 3–4 fatigue	7	55/706	54/677	0.59	0	1.04 (0.70–1.55)	0.59
Grade 3–4 leukopenia	7	65/536	41/515	0.125	38.3	1.66 (0.90–3.05)	0.10

10. Smit EF, Burgers SA, Biesma B, et al. Randomized phase II and pharmacogenetic study of pemetrexed compared with pemetrexed plus carboplatin in pretreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:2038–2045.

11. Chiappori A, Bepler G, Barlesi F, et al. Phase II, double-blinded, randomized study of enzastaurin plus pemetrexed as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5:369–375.

12. Scagliotti GV, Germonpré P, Bosquée L, et al. A randomized phase II study of bortezomib and pemetrexed, in combination or alone, in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010;68:420–426.

13. Schiller JH, von Pawel J, Schütt P, et al. Pemetrexed with or without matuzumab as second-line treatment for patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5:1977–1985.

14. De Boer RH, Arrieta Ó, Yang CH, et al. Vandetanib plus pemetrexed for the second-line treatment of advanced nonsmall-cell lung cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:1067–1074.

15. Ardizzoni A, Tiseo M, Boni L, et al. Pemetrexed versus pemetrexed and carboplatin as second-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the GOIRC 02-2006 randomized phase II study and pooled analysis with the NVALT7 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:4501–4507.

16. Lee DH, Lee JS, Kim SW, et al. Three-arm randomised controlled phase 2 study comparing pemetrexed and erlotinib to either pemetrexed or erlotinib alone as second-line treatment for never-smokers with non-squamous non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2013;49:3111–3312.

17. Hanna NH, Kaiser R, Sullivan RN, et al. Lume-lung 2: a multicenter, randomized, double-blind, phase III study of nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy [Abstract 8034]. *J Clin Oncol*. 2013;31.

18. Dittrich C, Szekely ZP, Vinolas N, et al. A randomised phase II study of pemetrexed versus pemetrexed + erlotinib as second-line treatment for locally advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2014;50:1571–1580.

19. Waller CF, Vynnychenko I, Bondarenko I, et al. An open-label, multicenter, randomized phase Ib/II study of eribulin mesylate administered in combination with pemetrexed versus pemetrexed alone as second-line therapy in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2015;16(2):92–99. doi: 10.1016/j.clcc.2014.10.001.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, the treatment of advanced NSCLC patients using pemetrexed-based doublet therapy improved PFS and ORR, but not OS, and it also increased toxicity. Thus, the use of pemetrexed-based combination chemotherapy as second-line treatment for NSCLC patients should be considered carefully. Additional RCTs with larger samples are warranted to confirm these findings. The effectiveness of other chemotherapy drugs in combination with pemetrexed needs to be evaluated for the treatment of NSCLC.

### Kommentare zum Review

- Vortherapien unklar
- Zum Teil nicht zugelassene AM als Komparator

## 3.4 Leitlinien

---

### Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) et al. 2018 [18].

AWMF, DKG

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Version 1.0

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

Die Leitlinie adressiert die Versorgung aller Patienten mit einem Lungenkarzinom sowie darüber hinaus die Versorgung bzgl. Früherkennung von Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom.

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Diese S3-Leitlinie ist maximal bis 2022 oder bis zur nächsten Aktualisierung gültig.
- Neuerungen in der aktuellen LL: u.a. Therapien des Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie, palliativmedizinische Behandlung beim Lungenkarzinom)
- formalen Konsensusverfahrens.: durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen.
- Interdisziplinäre LL-Entwicklungsgruppe
- Interessenskonflikte dargelegt und Umgang beschrieben

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Molekular stratifizierte Therapie (05.06.2014); Molekular stratifizierte Therapie (05.06.2014); Anti VEGF (22.07.2014)

##### LoE

- Cochrane Risk of Bias Tool

##### GoR

**Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

**Tabelle 7: Konsensusstärke**

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

## Empfehlungen

### 8.6.6. Systemtherapie bei Patienten mit ALK-Translokation oder weiteren bekannten Treibermutationen (ECOG 0-4)

#### 8.6.6.2. Zweitlinientherapie nach Versagen einer platinbasierten Standardchemotherapie

8.101.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	ALK positiven NSCLC-Patienten mit Progress nach platinbasierter Standardchemotherapie, die in der Erstlinie keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, soll Crizotinib angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [875]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### 8.6.6.3. Therapie nach Crizotinib-Versagen

8.102.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	ALK-Inhibitoren der zweiten Generation sollen ALK positiven NSCLC Patienten bei Crizotinib/ALK-TKI Versagen angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [876]	
	Konsensstärke: 85 %	

In der ASCEND-5 Phase-III-Studie wurden 231 ALK-positive Patienten, die eine Progression nach Vorbehandlung mit Chemotherapie und Crizotinib erlitten hatten, randomisiert einer Behandlung mit Ceritinib (n=115) oder Chemotherapie (n=116, davon n=113 tatsächlich behandelt) mit Pemetrexed oder Docetaxel zugeführt.

Der primäre Zielparameter PFS betrug 5,4 Monate unter Ceritinib gegenüber 1,6 Monaten unter Chemotherapie (HR 0,49, p<0,001). Das OS zeigte zum Zeitpunkt der Analyse keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (18,1 gegenüber 20,1 Monate). Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass 75 der 113 Patienten in der Chemotherapiegruppe nach Progress in den Ceritinib Arm wechselten.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit (58 %), Diarrhö (68 %), Erbrechen (44 %), Fatigue (22 %) und erhöhte Transaminasen (22-23 %) sowie Gewichtsabnahme (27 %) allerdings im Wesentlichen nicht schwerer Graduierung. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3,4) beinhalteten Transaminasenerhöhung (1-3 %) und Dyspnoe (2 %) [877].

Weitere ALK-Inhibitoren der nächsten Generation, deren Nutzen derzeit geprüft wird, sind: Alectinib [878], Brigatinib [879].

875. Shaw, A.T., et al., Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med, 2013. 368(25): p. 2385-94.

876. Shaw, A.T., et al., Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2014. 370(13): p. 1189-97.

877. Shaw, A.T., et al., Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2017. 18(7): p. 874-886.

878. Shaw, A.T., et al., Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2016. 17(2): p. 234-42.

879. Gettinger, S.N., et al., Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17(12): p. 1683-1696.

#### 8.6.6.4. Therapie nach Versagen der zugelassenen ALK-Inhibitoren Crizotinib und Ceritinib

8.103.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
EK	<p>ALK positive NSCLC-Patienten mit Versagen von zugelassenen ALK-Inhibitoren sollten nach Möglichkeit in klinische Studien oder Compassionate-Use-Programme mit weiteren ALK-Inhibitoren eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, werden sie mit Chemotherapie entsprechend Wildtyp-Patienten behandelt.</p> <p>Pemetrexed hat die höchste intrinsische Effektivität bei ALK + Tumoren.</p>	
	Konsensstärke: 100 %	

Ist eine Studienteilnahme nicht möglich, werden diese Patienten in Abhängigkeit von ihrem Allgemeinzustand entweder mit einer platinbasierten Chemotherapie oder einer Monochemotherapie behandelt. Die platinbasierte Chemotherapie sollte als Kombinationspartner Pemetrexed enthalten, die erste Wahl einer Monochemotherapie sollte ebenfalls Pemetrexed sein, da in der Zweitlinienstudie zum Einsatz von Crizotinib vs. Zweitlinienchemotherapie [875] die Ansprechrate und das PFS in den ALK+ Patienten mit Pemetrexed höher lagen als mit Docetaxel.

Die Ansprechrate von Crizotinib war in der intent-to treat Analyse höher als mit Chemotherapie: 66% (95% CI, 58-73) mit Crizotinib verglichen mit 29% (95% CI, 21-39) mit Pemetrexed und 7% (95% CI, 2-16) mit Docetaxel. Auch Das PFS war mit einer HR von 0,59 gegenüber Pemetrexed (95% CI, 0,43 bis 0,80; P<0,001) und mit einer HR von 0,3 gegenüber Docetaxel (95% CI, 0,21 bis 0,43, P<0,001) verbessert.

875. Shaw, A.T., et al., Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2013. 368(25): p. 2385-94.

---

### National Comprehensive Cancer Network, 2018 [19].

NCCN

Non-Small Cell Lung Cancer, Vers. 03.2018

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

Diagnose, Pathologie, Staging, Therapie des NSCLC

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Update von 01.2018
- Allgemeiner NCCN-Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen
- Suche in Pubmed seit 2017

### **NCCN Categories of Evidence and Consensus**

**Category 1:** Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

**Category 2A:** Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

**Category 2B:** Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

**Category 3:** Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

**All recommendations are category 2A unless otherwise noted.**

### Sonstige methodische Hinweise

- Repräsentativität der Gremien unklar
- ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden ist unklar
- industriefinanziert
- Bewertung der Studien unklar

### **Empfehlung**

#### Subsequent Therapy

- Response assessment with CT of known sites of disease with or without contrast every 6–12 weeks. Timing of CT scans within Guidelines parameters is a clinical decision.

#### Sensitizing EGFR Mutation

- First-line therapy
  - › Afatinib<sup>1</sup>
  - › Erlotinib<sup>2</sup>
  - › Gefitinib<sup>3,4</sup>
  - › Osimertinib<sup>5</sup>
- Subsequent therapy
  - › Osimertinib<sup>6</sup>

#### ALK Rearrangement

- First-line therapy
  - › Alectinib<sup>7,8</sup>
  - › Ceritinib<sup>9</sup>
  - › Crizotinib<sup>10,11</sup>
- Subsequent therapy
  - › Alectinib<sup>12,13</sup>
  - › Brigatinib<sup>14</sup>
  - › Ceritinib<sup>15</sup>

#### ROS1 Rearrangement

- First-line therapy
  - › Ceritinib<sup>16</sup>
  - › Crizotinib<sup>17</sup>

#### BRAF V600E Mutation

- First-line therapy
  - › Dabrafenib/trametinib<sup>18</sup>
- Subsequent therapy
  - › Dabrafenib/trametinib<sup>19,20</sup>

#### PD-L1 Expression

- First-line therapy
  - › Pembrolizumab<sup>21,22</sup>
- Subsequent therapy
  - › Atezolizumab<sup>23</sup>
  - › Nivolumab<sup>24,25</sup>
  - › Pembrolizumab<sup>26</sup>

For patients with *ALK* rearrangements who progress during or after first-line targeted therapy, recommended subsequent therapy also depends on whether the progression is asymptomatic or symptomatic and includes: 1) considering local therapy; 2) continuing alectinib, crizotinib, or ceritinib; 3) taking ceritinib (if not previously given); 4) taking alectinib (if not previously given); 5) taking brigatinib; or 6) taking a first-line systemic therapy regimen for nonsquamous NSCLC. After further progression on subsequent targeted therapy, first-line combination chemotherapy options for NSCLC are recommended for patients with PS of 0 to 1 such as carboplatin/paclitaxel.<sup>136,890</sup> Other chemotherapy options are also recommended for patients with PS 2, such as docetaxel (see *Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease* in the NCCN Guidelines for NSCLC). Note that immune checkpoint inhibitors are not recommended as subsequent therapy for patients with *ALK* rearrangements. Patients with *ALK*-positive NSCLC and very high PD-L1 expression do not respond to pembrolizumab.<sup>272</sup> In addition, those with *MET* exon 14 mutations and high PD-L1 expression also do not respond to immunotherapy.<sup>891</sup>

---

## **Government Cancer Council Australia, 2017 [2].**

Cancer Australia

Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

What is the optimal second-line therapy in patients with stage IV inoperable NSCLC?

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

Systematischer Review und Konsensusprozess über Empfehlungen.

Alle Aussagen sind mit Literaturstellen (Meta-Analysen oder RCTs) belegt.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- u.a. Pubmed bis 2018, Embase bis 2017

#### LoE (nur die hier benötigten)

- I: A systematic review of level II studies
- II: A randomised controlled trial

## GoR

Grade of recommendation	Description
A	Body of evidence can be trusted to guide practice
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution
PP (practice point)	Where no good-quality evidence is available but there is consensus among Guideline committee members, consensus-based guidance points are given, these are called "Practice points"

## Empfehlungen

What is the optimal second-line therapy in patients with stage IV inoperable NSCLC?

### Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad B)

In unselected patients previously treated for advanced NSCLC not suitable for immunotherapy, chemotherapy with docetaxel or pemetrexed may be used as second-line therapy. Pemetrexed is preferred in non-squamous cell carcinoma histology, and docetaxel is preferred in squamous cell carcinoma.

In previously treated patients with advanced NSCLC, single agent docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> improves survival compared with best supportive care or vinorelbine and ifosfamide. (LoE: II)

In previously treated patients with advanced NSCLC not suitable for immunotherapy, single agent pemetrexed has similar efficacy but fewer side effects than three-weekly docetaxel. (LoE: II)

In previously treated patients with advanced NSCLC, compared with docetaxel, pemetrexed appears to have greater efficacy in non-squamous cell carcinoma histology, and inferior efficacy in squamous cell carcinoma. (LoE: I)

Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. [Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy.](#) J Clin Oncol 2000 May;18(10):2095-103 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811675>.

Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. [Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group.](#) J Clin Oncol 2000 Jun;18(12):2354-62 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856094>.

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004 May 1;22(9):1589-97 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117980>.

Standfield L, Weston AR, Barraclough H, Van Kooten M, Pavlakis N. Histology as a treatment effect modifier in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review of the evidence. Respirology 2011 Nov;16(8):1210-20 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21801275>.

### Empfehlung 2 (Empfehlungsgrad A)

Doublet therapy is not recommended as second-line treatment of advanced NSCLC.

Doublet therapy as second-line treatment of advanced NSCLC increases response rate and progression free survival, but is more toxic and does not improve overall survival compared with single agent chemotherapy. (LoE: I)

Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wouters FM, et al. [Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer.](#) J Clin Oncol 2009 Apr 10;27(11):1836-43 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19273711>.

Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Yao Y. [Effectiveness and safety of pemetrexed-based doublet versus pemetrexed alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.](#) J Cancer Res Clin Oncol 2012 Jan 19 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22258853>.

What is the optimal third-line therapy in unselected patients with stage IV inoperable NSCLC?

Empfehlung 3 (Empfehlungsgrad B)

In fit, previously treated patients with advanced NSCLC who have received two lines of therapy, single agent docetaxel administered 3 weekly can be considered.

Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). J Clin Oncol 2014 Jun 20;32(18):1902-8 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24841974>.

What is the optimal third-line therapy in unselected patients with stage IV inoperable NSCLC?

Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad B)

In fit, previously treated patients with advanced NSCLC who have received two lines of therapy, single agent docetaxel administered 3 weekly can be considered.

Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). J Clin Oncol 2014 Jun 20;32(18):1902-8 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24841974>.

---

**Nasser Hanna et al., 2017 [12].**

ASCO

Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Update der LL von 2015
- An Update Committee of the American Society of Clinical Oncology NSCLC Expert Panel based recommendation on a systematic review of randomized controlled trials from February 2014 to February 2016.
- The guideline recommendations were crafted, in part, using the GuideLines Into DEcision
- Support (GLIDES) methodology and accompanying BRIDGE-Wiz software™. The process incorporates distilling the actions involved, identifying who will carry them out, to whom, under what circumstances, and clarifying if and how end users can carry out the actions consistently. This process helps the Expert Panel focus the discussion, avoid using unnecessary and/or ambiguous language, and clearly state its intentions.
- The methodological review is completed by a member of the CPGC'S Methodology Subcommittee and/or by ASCO guidelines staff using AGREE II instrument.

## LoE

Rating	Definition
<b>High</b>	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (e.g., balance of benefits versus harms) and further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net
<b>Intermediate</b>	Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect, however it might alter the magnitude of the net effect.
<b>Low</b>	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change the magnitude and/or
<b>Insufficient</b>	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. Reliance on consensus opinion of experts may be reasonable to provide guidance on the topic until better

## GoR

Type of Recommendation	Definition
<b>Evidence-based</b>	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
<b>Formal Consensus</b>	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are
<b>Informal Consensus</b>	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength
<b>No Recommendation</b>	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed
Rating for Strength of Recommendation	Definition
<b>Strong</b>	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with no or minor exceptions; c) minor or no concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's
<b>Moderate</b>	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with minor and/or few exceptions; c) minor and/or few concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.

<b>Weak</b>	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, but with important exceptions; c) concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.
-------------	--

Weitere Informationen zur Leitlinienmethodik: <http://www.institutequality.org/guideline-development-process>

## Empfehlungen

Without a tumor EGFR-sensitizing mutation or ALK or ROS1 gene rearrangement and with PS of 0 or 1 (and appropriate PS of 2):

- In patients with high PD-L1 expression (TPS  $\geq$  1%) and no contraindications who received first-line chemotherapy and have not received prior immune therapy, single-agent nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab is recommended (*Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).
- In patients with negative or unknown tumor PD-L1 expression (TPS  $<$  1%) and no contraindications who received first-line chemotherapy, nivolumab, or atezolizumab, a variety of combination cytotoxic chemotherapies are recommended (*Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).
- Other checkpoint inhibitors, combination checkpoint inhibitors, and immune checkpoint therapy with chemotherapy are not recommended.
- In patients who received an immune checkpoint inhibitor as first-line therapy, a variety of combination cytotoxic chemotherapies are recommended (*Platinum based [Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong]; Non-platinum based [Informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong]*).
- In patients with contraindications to immune checkpoint inhibitor therapy after first-line chemotherapy, docetaxel is recommended (*Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate*).
- In patients with non-squamous cell carcinoma who have not previously received pemetrexed, pemetrexed is recommended (*Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate*).

ALK gene rearrangement (no change from 2015). The Panel notes that in May 2017, while this guideline was in development, the FDA approved an ALK inhibitor (that was not a prespecified agent included in the ASCO systematic literature search) based on a 137-patient, phase I/II, single-arm study with five cohorts in the second-line or greater setting that was presented at the 2016 ASCO Annual Meeting. It was published in The Lancet Oncology in December 2016 (PubMed had not indexed the publication as of May 9, 2017, and therefore, it was outside the parameters of the systematic review for the guidelines).<sup>33</sup>

### Third-Line Treatment for Patients

- In patients without a tumor EGFR-sensitizing mutation or ALK or ROS1 gene rearrangement and with non-squamous cell carcinoma and PS of 0 or 1 (and appropriate PS of 2), who received chemotherapy with or without bevacizumab an immune checkpoint

therapy, single-agent pemetrexed or docetaxel are options (*Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong*).

The Panel notes that the 2015 recommendation was as follows: When disease progresses on or after second-line chemotherapy, treatment with erlotinib may be recommended as third-line therapy for patients with a PS of 0 to 3 who have not received prior erlotinib or gefitinib (note: since the 2015 publication, as of October 2016, patients are only eligible for erlotinib in the second-line if they have EGFR [exon 19 or 21] mutations).<sup>35</sup> The Panel has decided to sunset this recommendation as a result of the Panel's assessment that with the advent of immunotherapy, the magnitude of benefits of options that were recommended in the third-line in previous versions of the guideline does not seem as convincing.

#### Fourth-Line Treatment for Patients

Patients and clinicians should consider and discuss experimental treatment, clinical trials, and continued best supportive (palliative) care.

Data are not sufficient to make a recommendation for or against using cytotoxic drugs as fourthline therapy; patients should consider experimental treatment, clinical trials, and continued best supportive (palliative) care.

<p><b>Ellis PM, Vella ET, Ung YT and the Lung Cancer Disease Site Group, 2016 [8].</b></p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical Question B4: What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ALK rearrangement with progression after first-line crizotinib?</li> <li>• Clinical Question B5: What is the optimal second-line treatment for elderly patients with stage IIIB/IV NSCLC?</li> <li>• Clinical Question C: Is there a role for third-line therapy or beyond in the treatment of stage IIIB/IV NSCLC?</li> </ul>
<p><b>ASCO</b></p> <p>Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer</p>	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: update von 2009 und 2010, in 2016 Adaptation der aktuellen Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) mit ergänzenden systematischen Übersichten zu den klinischen Fragestellungen (siehe oben), methodisches Vorgehen orientiert an AGREE II, internes formales Abstimmungsverfahren, externes Review, COI z.T. vorhanden</p> <p>LoE und GoR: Studienqualität geprüft und detailliert dargestellt, Empfehlungsstärken über die Formulierung abgebildet</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Further information: PEBC guideline development methods are described in more detail in the <i>PEBC Handbook</i> and the <i>PEBC Methods Handbook</i></li> <li>– The following recommendations were endorsed with no modifications: A1.a, A1.b, A2.a.2, A2.b, A3, A3.a, A4, A5, A6, A7, and do not appear in Table 3-2 (siehe Anhang).</li> <li>– Systematisches Review: MEDLINE (1946 to February 16, 2016), EMBASE (1996 to February 16, 2016), and PubMed (February 16, 2016) databases were searched for RCTs.</li> <li>– Inclusion Criteria <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Phase II or III RCTs comparing treatment with immune checkpoint inhibitors with chemotherapy; and</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Stage IIIB or IV NSCLC; and</li> <li>○ Fully published papers or published abstracts of trials that reported at least one of the following outcomes by treatment group: OS, PFS, response rate, or adverse events.</li> </ul> <p>– Exclusion Criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pilot trials, dose-escalation trials, or case series (including expanded access programs) studies.</li> <li>○ Letters and editorials that reported clinical trial outcomes.</li> <li>○ Conference abstracts published before 2013.</li> </ul> <p>– Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft</p> <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Clinical Question B4: What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ALK rearrangement with progression after first-line crizotinib?</u> Patients whose tumours have ALK rearrangements and who received crizotinib in the first-line setting may be offered the option of chemotherapy (after first-line recommendations for patients with NSCC [see Recommendation A2]) or ceritinib in the second-line setting.</li> <li>• <u>Clinical Question B5: What is the optimal second-line treatment for elderly patients with stage IIIB/IV NSCLC?</u> The evidence does not support the selection of a specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone. As stated in Recommendation A8, age alone is not a contraindication to chemotherapy for NSCLC.</li> <li>• <u>Clinical Question C: Is there a role for third-line therapy or beyond in the treatment of stage IIIB/IV NSCLC?</u> When disease progresses during or after second-line chemotherapy, treatment with erlotinib may be recommended as third-line therapy for patients with a PS of 0 to 3 who have not received prior erlotinib or gefitinib.  Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed may be used in patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status and NSCC after progression on nivolumab or pembrolizumab, although data are limited.  Docetaxel, erlotinib, or gefitinib may be used in patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status and SCC after progression on nivolumab or pembrolizumab, although data are limited.</li> </ul>
<p><b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2014 [20].</b> Management</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> In patients with NSCLC (locally advanced or metastatic disease), what is the most effective <u>first/second line</u> systemic anticancer therapy (chemotherapy, targeted therapy, EGFR Inhibitors)? Outcomes: Overall survival, progression-free survival, toxicity, quality of life</p> <p><b>2. Methodik</b> <b>Grundlage der Leitlinie:</b> systematische Recherche und Bewertung der Literatur, Entwicklung durch</p>

of lung cancer

multidisziplinäre Gruppe von praktizierenden klinischen ExpertInnen,  
Expertenreview, öffentliche Konsultation

**Suchzeitraum:**

2005 - 2012

**LoE/GoR:**

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 <sup>++</sup>	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 <sup>+</sup>	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 <sup>-</sup>	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
High quality systematic reviews of case control or cohort studies	
2 <sup>++</sup>	High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 <sup>+</sup>	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 <sup>-</sup>	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRADES OF RECOMMENDATION	
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 <sup>++</sup> , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2 <sup>++</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1 <sup>++</sup> or 1 <sup>+</sup>
C	A body of evidence including studies rated as 2 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>++</sup>
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>+</sup>
GOOD PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

### 3. Empfehlungen

#### Zweitlinientherapie

In patients who are PS ≤ 2 at the time of progression of their advanced NSCLC, second line treatment with single agent docetaxel, erlotinib or PEM improve survival rates compared to BSC. **(LoE 1+)**

Tassinari D, Scarpi E, Sartori S, Tamburini E, Santelmo C, Tombesi P, et al. Second-line treatments in non-small cell lung cancer. A systematic review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials. Chest 2009;135(6):1596-609.

Second line docetaxel improved time to progression, survival and quality of life. Patient's opioid requirements and weight loss were reduced with docetaxel compared to BSC only. This was clearest in the patients who received 100 mg/m<sup>2</sup> rather than 75 mg/m<sup>2</sup> every three weeks, however the higher dose was associated with more overall toxicity, and is not recommended as standard. **(LoE 1+)**

Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000;18(10):2095-

	<p>103.</p> <p>Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomised phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18(12):2354-62.</p> <p>Weekly docetaxel is not recommended over three-weekly due to increased toxicity. <b>(LoE 1+)</b></p> <p>Tassinari D, Carloni F, Santelmo C, Tamburini E, Agli LL, Tombesi P, et al. Second line treatments in advanced platinum-resistant non small cell lung cancer: A critical review of literature. <i>Rev Recent Clin Trials</i> 2009;4(1):27-33.</p> <p>Randomised evidence does not support the use of combination SACT as second line treatment for patients with advanced NSCLC based on an increase in toxicity without any gain in survival. <b>(LoE 1++)</b></p> <p>Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachters FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2009;27(11):1836-43.</p> <p>Compared with single agent docetaxel, treatment with PEM resulted in clinically equivalent efficacy outcomes, but with significantly fewer side effects in the second-line treatment of patients with advanced predominantly non-squamous cell NSCLC.</p> <p><u>Recommendations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Second line systemic anticancer therapy with single agent docetaxel or erlotinib should be considered for patients with performance status 0-2 recurrent NSCLC who have been previously treated with first line SACT for advanced disease. <b>(A)</b></li> <li>• Second line systemic anticancer therapy with pemetrexed should be considered for patients with advanced non-squamous cell NSCLC who have been previously treated with first line SACT for advanced disease. <b>(A)</b></li> </ul>
<p><b>Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2013 [1].</b> Non-small cell lung cancer - stage IV. Alberta Health Services</p>	<p><b>Fragestellung</b> When is palliation recommended, and what are the recommended <u>palliative treatment options</u> for patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer? What is the optimal <u>second-line therapy</u> for patients with stage IV NSCLC?</p> <p><b>Methodik</b> <b>Grundlage der Leitlinie:</b> systematic literature search, evidence tables, AGREE used for retrieved guidelines, working group reviewed currency and acceptability of all relevant literature, then circulated a draft of the updated guideline to entire provincial tumour team for final feedback and approval</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis 2013</p> <p><b>LoE/GoR:</b> no use of formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating</p>

	<p>the recommendations</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• direkte Verknüpfung von Literatur mit Empfehlung nicht durchgängig gegeben</li> <li>• kein formaler Konsensusprozess beschrieben</li> <li>• no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline</li> <li>• authors have not been remunerated for their contributions</li> </ul> <p><i>Some members of the Alberta Provincial Thoracic Tumour Team are involved in research funded by industry or have other such potential conflicts of interest. However the developers of this guideline are satisfied it was developed in an unbiased manner.</i></p>
	<p><b>Freitext/Empfehlungen</b></p> <p><b>Non-Small Cell Lung Cancer, Stage IV Guideline</b></p> <p><u>Recommendations</u></p> <p>...</p> <p>8. Second-line or subsequent chemotherapy options for advanced NSCLC include single-agent docetaxel or erlotinib for patients with squamous cell carcinoma histology, or single agent treatment with a drug that has not been previously used.</p> <p><b>65.</b> Kowalski DM, Krzakowski M, Ramlau R, Jaskiewicz P, Janowicz-Zebrowska A. Erlotinib in salvage treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: results of an expanded access programme in Poland. <i>Wspolczesna Onkol.</i> 2012;16(2):170-175. →squamous-cell (n = 23), adenocarcinoma (n = 20), or broncho-alveolar carcinoma (n = 2), keine Infos zu EGFR</p> <p><b>100.</b> Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med.</i> Jul 14 2005;353(2):123-132. →= Zulassungsstudie</p> <p><b>101.</b> Florescu M, Hasan B, Seymour L, Ding K, Shepherd FA. A clinical prognostic index for patients treated with erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21. <i>J Thorac Oncol.</i> Jun 2008;3(6):590-598. → (gehört zu Shepherd)</p> <p><b>102.</b> Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Esteban E. Erlotinib versus docetaxel or pemetrexed as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor prognosis: efficacy and safety results from the phase III TITAN study. . In: <i>Oncol JT</i>, ed. Vol 52010. → EGFR-Expressionsstatus erfasst, keine signifikanten Unterschiede beim OS beobachtet (Gesamtpopulation als auch Subgruppe zum EGFR-Expressionstatus)</p> <p><b>103.</b> LeCaer H, Greillier L, Corre R, et al. A multicenter phase II randomized trial of gemcitabine followed by erlotinib at progression, versus the reverse sequence, in vulnerable elderly patients with advanced non small-cell lung cancer selected with a comprehensive geriatric assessment (the GFPC 0505 study). <i>Lung Cancer.</i> Jul 2012;77(1):97-103. →elderly patients with NSCLC not selected for EGFR expression</p> <p>9. Crizotinib has been approved for second-line treatment of patients who are positive for ALK-rearrangements from the pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) and has also been approved for provincial coverage in Alberta.</p> <p>10. Testing for ALK mutations should take place for all eligible patients with</p>

	<p>advanced NSCLC and adenocarcinoma (including adenosquamous) histology who are being considered for second line therapy with crizotinib.</p> <p><u>Quellen:</u></p> <p>112. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature. Aug 2 2007;448(7153):561-566.</p> <p>113. Kim DW, Ahn MJ, Shi Y, et al. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Paper presented at: 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology 2012.</p> <p>114. Ramalingam SS, Owonikoko TK, Khuri FR. Lung cancer: New biological insights and recent therapeutic advances. CA Cancer J Clin. Mar-Apr 2011;61(2):91-112.</p> <p>115. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. Oct 28 2010;363(18):1693-1703.</p> <p>116. Lee JK, Park HS, Kim DW, et al. Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer. Cancer. Jul 15 2012;118(14):3579-3586.</p> <p>117. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007). Paper presented at: Congress of the European Society for Medical Oncology 2012 2012.</p> <p>118. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. Lancet Oncol. Oct 2012;13(10):1011-1019.</p> <p>119. Kimura H, Nakajima T, Takeuchi K, et al. ALK fusion gene positive lung cancer and 3 cases treated with an inhibitor for ALK kinase activity. Lung Cancer. 2012;75(1):66-72.</p> <p>...</p>
<p><b>Wauters I et al., 2013 [22].</b>  <b>Belgian Health Care Knowledge Centre</b>  Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up</p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>4. What are the best treatment options for patients with metastatic and recurrent NSCLC?</p> <p><b>Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>developed using a standard methodology based on a systematic review of the evidence (further details: <a href="https://kce.fgov.be/content/kce-processes">https://kce.fgov.be/content/kce-processes</a>)</li> <li>developed by adapting (inter)national CPGs to the Belgian context (formal methodology of the ADAPTE group: <a href="http://www.adapte.org">www.adapte.org</a>)</li> <li>in general, and whenever necessary, included guidelines updated with more recent evidence</li> <li>AGREE II instrument used to evaluate the methodological quality of the identified CPGs (<a href="http://www.agreetrust.org">www.agreetrust.org</a>)</li> <li>quality of systematic reviews assessed by using the Dutch Cochrane checklist (<a href="http://www.cochrane.nl">www.cochrane.nl</a>)</li> <li>critical appraisal of randomized controlled trials: Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool used</li> <li>When new RCTs were found in addition to an existing meta-analysis, or in case subgroup analysis was needed for certain topics, meta-analysis was performed using Review Manager Version 5.</li> </ul> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>searches for guidelines: 20 February 2012 (23 guidelines retained for full-text evaluation),</li> <li>update searches: between April, 2012 and January, 2013</li> </ul> <p><b>LoE, GoR:</b> GRADE</p>

Table 1 – Levels of evidence according to the GRADE system

Quality level	Definition	Methodological Quality of Supporting Evidence
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect	RCTs with very important limitations or observational studies or case series
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect	

Source of body of evidence	Initial rating of quality of a body of evidence	Factors that may decrease the quality	Factors that may increase the quality	Final quality of a body of evidence
Randomized trials	High	1. Risk of bias 2. Inconsistency 3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	1. Large effect 2. Dose-response 3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	High (⊕⊕⊕⊕)
Observational studies	Low			Moderate (⊕⊕⊕⊖) Low (⊕⊕⊖⊖) Very low (⊕⊖⊖⊖)

**Empfehlungen**

5.3.3. Second and third line chemotherapy - Other Considerations:

A preliminary meta-analysis shows a pooled effect on progression free survival favoring chemotherapy and no effect on overall survival. This subgroup analysis should be treated with extreme caution, as in most studies only in a minority of patients EGFR status could be determined. However, the claims of the investigators that the effect is similar in EGFR mutated and non mutated patients is not supported by the facts, because the test for interaction used could not possibly have the power to detect this difference.

Figure 3 – Pooled (subgroup) effect on progression free survival in EGFR wildtype patients

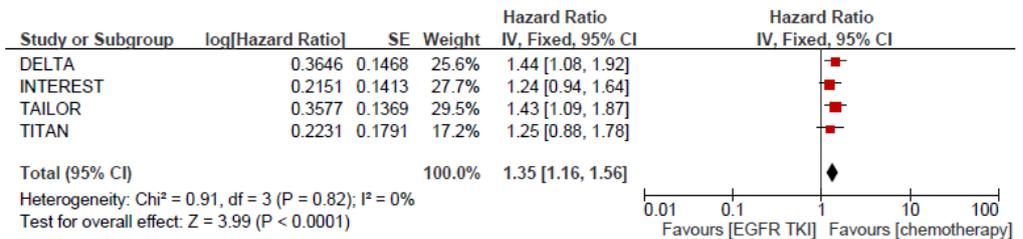
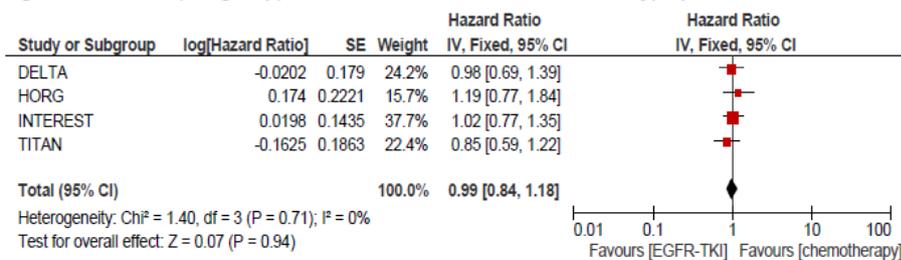


Figure 4 – Pooled (subgroup) effect on overall survival EGFR wildtype patients



**Conclusion**

Second line chemotherapy has a statistically significant effect on overall survival in

patients with advanced NSCLC and an adequate PS when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy.

Docetaxel or pemetrexed (only in non-squamous NSCLC) are acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate PS when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy as there is no evidence that one is superior to another. Erlotinib and gefitinib only have a proven effect in EGFR mutation positive NSCLC.

Combination second line therapies have a marginal effect on progression free survival compared to monotherapy but no proven effect on overall survival.

*Recommendation*

- It is recommended to offer second-line chemotherapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line therapy. (SoE: strong / LoE: moderate)
- Crizotinib is recommended as second-line therapy in ALK mutation-positive patients. (SoE: strong / LoE: low)
- The use of pemetrexed (only in non-squamous NSCLC) or docetaxel is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy. (SoE: weak / LoE: very low)

*Good clinical practice*

It is recommended to offer radiotherapy for palliation of local symptoms to patients with NSCLC.

4. Azzoli CG, Temin S, Giaccone G. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract.* 2012;8(1):63-6.

7. Landelijke werkgroep longtumoren IKNL. Niet-kleincellig longcarcinoom - Landelijke richtlijn, Versie 2.0. In. 2.0 ed; 2011.

74. Group NM-aC, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet.* 2010;375(9722):1267-77.

121. Botrel TE, et al. Efficacy of bevacizumab (Bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and metaanalysis. *Lung Cancer.* 2011;74(1):89-97.

122. Lima AB, Macedo LT, Sasse AD. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2011;6(8):e22681.

123. Reck M, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol.* 2010;21(9):1804-9.

124. Niho S, et al. Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2012;76(3):362-7.

125. Qi WX, Shen Z, Yao Y. Meta-analysis of docetaxel-based doublet versus docetaxel alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 2012;69(1):99-106.

126. Qi W-X, Tang L-N, He A-N, Shen Z, Yao Y. Effectiveness and safety of pemetrexed-based doublet versus pemetrexed alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(5):745-51.

	<p>127. Jiang J, Huang L, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Acta Oncol.</i> 2011;50(4):582-8.</p> <p>128. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicen S, Miliuskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2012;13(3):300-8. Kawaguchi, et al. 2014 (DELTA) Garassino MC, et al. (TAILOR) 2013</p> <p>131. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, Kentepozidis N, Giassas S, Christofillakis C, et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: A Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. <i>Cancer.</i> 2013.</p>
<p><b>Socinski MA et al., 2013 [21].</b></p> <p>Treatment of Stage IV Non-small Cell Lung Cancer</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> Therapie des NSCLC Stage IV</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b> <b>Grundlage der Leitlinie:</b> A writing committee was assembled and approved according to ACCP policies as described in the methodology article of the lung cancer guidelines – systematische Suche und Bewertung der Literatur – Formulierung und Konsentierung der Empfehlung nach standardisierten Verfahren - <u>Update</u> der Versionen aus 2003 und 2007</p> <p><b>Literatursuche:</b> focused primarily on randomized trials, selected metaanalyses, practice guidelines, and reviews. In addition, phase 2 controlled studies that provided relevant information (eg, for toxicity or particular patient subgroups) were included.</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis 12/2011</p> <p><b>LoE und GoR</b> Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ. Methodology for development of guidelines for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. <i>Chest.</i> 2013 ; 143 ( 5 )( suppl ): 41S - 50S .</p> <p><b>Sonstige methodische Hinweise</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• direkte Verknüpfung von Literatur mit Empfehlung nicht durchgängig gegeben</li> </ul> <hr/> <p><b>3. Empfehlungen</b> <b>General Approach</b> (Recommendations adapted from First and Second Editions)</p> <p>2.1.1. In patients with a good performance status (PS) (ie, Eastern Cooperative Oncology Group [ ECOG] level 0 or 1) and stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC), a platinum-based chemotherapy regimen is recommended based on the survival advantage and improvement in quality of life (QOL) over best supportive care (BSC). <b>.(Grade 1A)</b></p> <p>Remark: Patients may be treated with several chemotherapy regimens (carboplatin and cisplatin are acceptable, and can be combined with paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, pemetrexed or vinorelbine)</p> <p>2.2.2. In patients with stage IV NSCLC and a good PS, two-drug combination chemotherapy is recommended. The addition of a third cytotoxic chemotherapeutic agent is not recommended because it provides no survival benefit and may be harmful. <b>(Grade 1A)</b></p>

### **Second and Third Line Treatment**

4.1.1. In patients with stage IV NSCLC who have good PS (ECOG 0-2), second-line treatment with erlotinib or docetaxel (or equivalent single-agent such as pemetrexed) is recommended **(Grade 1A)**.

4.1.2. In patients with stage IV NSCLC who have good PS (ECOG 0-2), third-line treatment with erlotinib improves survival compared with BSC and is recommended **(Grade 1B)**.

*Remark:* No recommendation can be given about the optimal chemotherapeutic strategy in patients with stage IV NSCLC who have received three prior regimens for advanced disease.

### **Special Patient Populations and Considerations**

5.1.1. In elderly patients (age > 69–79 years) with stage IV NSCLC who have good PS and limited co-morbidities, treatment with the two drug combination of monthly carboplatin and weekly paclitaxel is recommended **(Grade 1A)**.

*Remark:* In patients with stage IV NSCLC who are 80 years or over, the benefit of chemotherapy is unclear and should be decided based on individual circumstances.

6.2.1. For patients with stage IV NSCLC with a PS of 2 in whom the PS is caused by the cancer itself, double agent chemotherapy is suggested over single agent chemotherapy **(Grade 2B)**.

6.2.2. In patients with stage IV NSCLC who are an ECOG PS of 2 or greater, it is suggested not to add bevacizumab to chemotherapy outside of a clinical trial **(Grade 2B)**.

7.1.1. In patients with stage IV NSCLC early initiation of palliative care is suggested to improve both QOL and duration of survival **(Grade 2B)**.

### 3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

---

**CADTH, 2017 [4].**

pCODR: Final Recommendation: Alectinib

siehe auch: **CADTH, 2017 [3].** Alectinib (Alecensaro) NSCLC; Final Clinical Guidance Report

#### pERC RECOMMENDATION

pERC does not recommend reimbursement of alectinib (Alecensaro) as monotherapy for the treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have progressed on or are intolerant to crizotinib and have central nervous system (CNS) metastases.

The Committee made this recommendation as it was not confident of the net clinical benefit of alectinib because of limitations in the evidence from available clinical trials. While pERC was confident that alectinib produces a CNS tumour response, the Committee was unable to determine how alectinib compares with other treatments with respect to outcomes important to decision-making, including overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and quality of life.

pERC noted that alectinib aligned with patient values as there is a need for more effective treatment options, other than chemotherapy and whole-brain radiation therapy (WBRT), that have tolerable side effects for patients with ALK-positive NSCLC who have progressed on or are intolerant to crizotinib and have CNS metastases.

pERC concluded that, at the submitted price, alectinib was not cost-effective compared with chemotherapy (pemetrexed with or without cisplatin); however, there was considerable uncertainty in the cost-effectiveness estimates because of a lack of direct comparative effectiveness data in the submitted economic evaluation.

---

**CADTH, 2017 [6].**

Ceritinib (Zykadia) for Non-Small Cell Lung Cancer; Final recommendation

Siehe auch: **CADTH, 2017 [5].** Ceritinib (Zykadia) for Non-Small Cell Lung Cancer; Final Clinical Guidance Report

---

**pERC  
RECOMMENDATION**

pERC recommends reimbursement of ceritinib (Zykadia) monotherapy for patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive locally advanced (not amenable to curative therapy) or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have disease progression on or intolerance to crizotinib conditional on the cost-effectiveness being improved to an acceptable level.

pERC made this recommendation because the Committee was confident of the net clinical benefit of ceritinib, based on statistically significant and clinically meaningful improvements in progression-free survival (PFS) compared to chemotherapy. The Committee acknowledged that quality of life with ceritinib was similar to chemotherapy; however, ceritinib is associated with manageable but not insignificant toxicity compared with chemotherapy. pERC agreed that ceritinib aligned with patient values, as there is a clear unmet need for more effective treatment options. However, the increased toxicity profile compared with chemotherapy tempered pERC's conclusions with respect to alignment with patient values.

The Committee also concluded that, at the submitted price, ceritinib was not cost-effective compared with chemotherapy and would require a substantial price reduction.

---

**CADTH, 2014 [7]. Crizotinib (Xalkori) Resub Advanced NSCLC; Final Clinical Guidance Report**

### **1.3 Conclusions**

The Clinical Guidance Panel concluded that there is a net overall benefit to crizotinib in treatment of patients with ALK-positive advanced or metastatic NSCLC as second-line systemic therapy. Crizotinib has demonstrated a clear clinically and statistically significant benefit in terms of progression-free survival compared to standard second-line chemotherapy in one Phase III randomised study.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

### Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 13.03.2018

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
2	(((non next small) or nonsmall) next cell next lung):ti,ab,kw
3	(tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer*):ti,ab,kw
4	advanced:ti,ab,kw or metastat*:ti,ab,kw or metastas*:ti,ab,kw or recurren*:ti,ab,kw or relaps*:ti,ab,kw
5	#2 and #3 and #4
6	nsclc*:ti,ab,kw
7	#1 or #5 or #6
8	#7 from 2013 to 2018

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 13.03.2018

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
2	(((non[tiab] AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
3	(((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[Tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab])
4	(#2 AND #3) OR #1
5	(#4) AND (((advanced[Tiab]) OR metastat*[Tiab]) OR metastas*[Tiab]) OR recurren*[Tiab] or relaps*[tiab])
6	(#5) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Tiab] OR studies[Tiab] OR database*[Tiab] OR literature[Tiab] OR publication*[Tiab] OR Medline[Tiab] OR Embase[Tiab] OR Cochrane[Tiab] OR Pubmed[Tiab])) AND systematic*[Tiab] AND (search*[Tiab] OR research*[Tiab]))) OR ((((((((((HTA[Tiab]) OR technology assessment*[Tiab]) OR technology report*[Tiab]) OR (systematic*[Tiab] AND review*[Tiab])) OR (systematic*[Tiab] AND overview*[Tiab])) OR meta-analy*[Tiab]) OR (meta[Tiab] AND analyz*[Tiab])) OR (meta[Tiab] AND analys*[Tiab])) OR (meta[Tiab] AND analyt*[Tiab])) OR ((review*[Tiab]) OR overview*[Tiab]) AND ((evidence[Tiab] AND based[Tiab]))))
7	((#6) AND ("2013/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 13.03.2018

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
2	Lung Neoplasms/*therapy/drug therapy
3	Medical Oncology/methods/*standards
4	(((non[tiab] AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
5	(((((((tumor[Tiab]) OR tumors[Tiab]) OR tumour*[Tiab]) OR carcinoma*[Tiab]) OR adenocarcinoma*[Tiab]) OR neoplasm*[Tiab]) OR sarcoma*[Tiab]) OR cancer*[Tiab])
6	lung[ti] AND #5

7	(#4 AND #5) OR #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
10	((#9) AND ("2013/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT ((Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal])))

## Referenzen

1. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer stage IV [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS); 2013. [Zugriff: 13.03.2018]. (Clinical practice guideline; Band LU-004, vers. 06).  
URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsccl-stage4.pdf>.
2. **Australian Government Cancer Council Australia.** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer [online]. 08.2017. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2017. [Zugriff: 13.03.2018].  
URL: [http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung\\_cancer/Treatment/Non\\_small-cell/Summary\\_of\\_recommendations&printable=yes](http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes).
3. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Alectinib (Alecensaro) NSCLC; Final Clinical Guidance Report [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2017. [Zugriff: 13.03.2018]. (pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)).  
URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_alectinib\\_alecensaro\\_nsccl\\_fn\\_cgr.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_alectinib_alecensaro_nsccl_fn_cgr.pdf).
4. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Alectinib (Alecensaro) NSCLC; Final recommendation [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2017. [Zugriff: 13.03.2018]. (pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)).  
URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_alectinib\\_alecensaro\\_nsccl\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_alectinib_alecensaro_nsccl_fn_rec.pdf).
5. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Ceritinib (Zykadia) for Non-Small Cell Lung Cancer; Final Clinical Guidance Report [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2017. [Zugriff: 13.03.2018]. (pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)).  
URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_ceritinib\\_zykadia\\_nsccl\\_resub\\_fn\\_cgr.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ceritinib_zykadia_nsccl_resub_fn_cgr.pdf).
6. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Ceritinib (Zykadia) for Non-Small Cell Lung Cancer; Final recommendation [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2017. [Zugriff: 13.03.2018]. (pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)).  
URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_ceritinib\\_zykadia\\_nsccl\\_resub\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ceritinib_zykadia_nsccl_resub_fn_rec.pdf).
7. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Crizotinib (Xalkori) Resub Advanced NSCLC; Final Clinical Guidance Report [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2014. [Zugriff: 13.03.2018]. (pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)).  
URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-xalkoriresub-fn-cgr.pdf>.
8. **Ellis PM, Vella ET, Ung YT, and the Lung Cancer Disease Site Group.** Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 11.2016. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2016. [Zugriff: 13.03.2018]. (Evidence-Based Series; Band 7-10, Vers. 3). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077>.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (Neubewertung nach Fristablauf) vom 15.12.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2802/>.

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ceritinib (Ablauf der Befristung) vom 16.03.2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2876/>.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Alectinib vom 19.10.2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 27.06.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/285/>.
12. **Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Jr., Brahmer J, Ellis PM, et al.** Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2017;35(30):3484-3515.
13. **He X, Wang J, Li Y.** Efficacy and safety of docetaxel for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III randomized controlled trials. Onco Targets Ther 2015;8:2023-2031.
14. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A17-19 (Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)); Addendum; Auftrag A17-44 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 27.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 546). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-44\\_Alectinib\\_Addendum-zum-Auftrag-A17-19\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-44_Alectinib_Addendum-zum-Auftrag-A17-19_V1-0.pdf).
15. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-19 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 27.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 526). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-19\\_Alectinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-19_Alectinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
16. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf der Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-62 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 13.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 471). URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1688/2017-01-02\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ceritinib-2016-10-01-D-259.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1688/2017-01-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib-2016-10-01-D-259.pdf).
17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Crizotinib (NSCLC) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf der Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-41 [online]. 27.09.2016. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 13.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 440). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-59\\_Crizotinib-neues-Anwendungsgebiet\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-59_Crizotinib-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
18. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. S3-Leitlinie; Langversion 1.0 [online]. Berlin (GER): 2018. [Zugriff: 15.03.2018]. (Band AWMF-Registernr. 020-007). URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>.
19. **National Comprehensive Cancer Network.** Non-Small Cell Lung Cancer, Vers. 03.2018 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2018. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
20. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of lung cancer. A national clinical guideline [online]. 02.2014. Edinburgh (GBR): SIGN; 2014. [Zugriff: 13.03.2018]. (SIGN publication; Band 137). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf>.

21. **Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, Sequist LV, Ireland B, et al.** Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143(5 Suppl):e341S-e368S.
22. **Wauters I, Robays J, Verleye L, Holdt Henningsen K, Hulstaert F, Berghmans T, et al.** Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up [online]. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre; 2013. [Zugriff: 13.03.2018]. (KCE Report; Band 206).  
URL: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_206\\_lung\\_cancer.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf).
23. **Zhong A, Xiong X, Shi M, Xu H.** The efficacy and safety of pemetrexed-based doublet therapy compared to pemetrexed alone for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an updated meta-analysis. Drug Des Devel Ther 2015;9:3685-3693.