

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Lorlatinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, ALK+, Erstlinie)

Vom 1. September 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lorlatinib (Lorviqua) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4	Therapiekosten.....	11
3.	Bürokratiekostenermittlung	13
4.	Verfahrensablauf.....	13

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

Der Wirkstoff Lorlatinib (Lorviqua) wurde am 1. Juni 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 27. Januar 2022 hat Lorviqua die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. Februar 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Lorlatinib mit dem neuen Anwendungsgebiet („[...] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen

nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden“) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2022 auf den Internetseiten des G-BA (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 (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ 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), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.09.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lorlatinib als Monotherapie:

- Alectinib
- oder*
- Brigatinib

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.
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 stehen nach Zulassungsstatus der Arzneimittel folgende Wirkstoffe grundsätzlich zur Verfügung: zytotoxische Wirkstoffe wie Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin; Proteinkinaseinhibitoren wie Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Nintedanib, Entrectinib und Erlotinib sowie monoklonale Antikörper wie Atezolizumab, Bevacizumab, Nivolumab, Durvalumab und Ramucirumab.

Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung des NSCLC mit aktivierenden EGFR- oder BRAF-V600-Mutationen sowie zur Behandlung des NSCLC mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie wurden nicht berücksichtigt.

zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nicht in Betracht.

zu 3. Für das ALK-positive fortgeschrittene NSCLC in der Erstlinientherapie liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Alectinib, Brigatinib, Ceritinib und Crizotinib vor.

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

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den oben aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Da ALK-positive, nicht-kleinzellige Lungenkarzinome in der Regel EGFR-negativ sind und eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweisen, wurden EGFR-spezifische Therapieoptionen sowie Therapien, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, nicht in Betracht gezogen.

Nationale sowie internationale Leitlinien empfehlen zur Behandlung von Patienten mit ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, die noch keine zielgerichtete Therapie erhalten haben, übereinstimmend mit hohem Empfehlungsgrad eine Therapie mit ALK-Inhibitoren. Diesbezüglich stehen in Deutschland gegenwärtig Arzneimittel mit den Wirkstoffen Alectinib, Brigatinib, Crizotinib und Ceritinib zur Verfügung.

Hinsichtlich einer Therapieempfehlung für einen konkreten ALK-Inhibitor unterscheiden sich die Angaben in den internationalen Leitlinien. In den deutschen S3 Leitlinien mit Aktualisierungsdatum 2018 wird in der Erstlinientherapie für NSCLC-Patientinnen und -Patienten mit ALK-Translokationen allgemein ein ALK-Inhibitor empfohlen. In der Zweitlinientherapie wird für ALK positive NSCLC-Patientinnen und -Patienten nach platinbasierter Standardchemotherapie, die in der Erstlinie keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, konkret der ALK-Inhibitor Crizotinib empfohlen. Die Leitlinien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) von 2019 führen die ALK-Inhibitoren Ceritinib, Alectinib und Crizotinib als empfohlene ALK-Inhibitoren in der Erstlinientherapie auf, was auch die Leitlinien der Italian Association of Medical Oncology (AIOM) von 2020 unterstützen. Hier wird allerdings einer Erstlinientherapie mit Alectinib gegenüber einer Erstlinientherapie mit Crizotinib oder Ceritinib der Vorrang gegeben. Die National Cancer Control Programme Guideline Development Group (GDG) Empfehlungen aus dem Jahr 2017 umfassen den ALK-Inhibitor Crizotinib zur Erstlinientherapie für Patientinnen und Patienten mit ALK positiven NSCLC. Die Leitlinien der American Society Of Clinical Oncology (ASCO) mit dem jüngsten Aktualisierungsdatum von 2021 empfehlen Alectinib und Brigatinib als ALK-Inhibitoren der Wahl in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit ALK-positiven NSCLC. Vor dem Hintergrund der Zulassung und Einführung von mehreren neuen Therapieoptionen in die Versorgung in jüngster Zeit wird die Empfehlung der ASCO-Leitlinie aufgrund ihrer Aktualität als besonders relevant betrachtet.

Die stellungnehmenden Fachgesellschaften führen aus, dass als Standard in der Behandlung von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, eine Therapie mit Alectinib oder Brigatinib eingesetzt wird. Dieser Einschätzung liegen die Überlebensdaten in der Erstlinientherapie mit Alectinib oder Brigatinib zugrunde. Die Erstlinientherapie mit Alectinib oder Brigatinib wird ebenfalls in der Leitlinie der ASCO von 2021 mit dem Empfehlungsgrad „stark“ empfohlen.

In der Nutzenbewertung zu Brigatinib wurde vom G-BA mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 für erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden und Hirnmetastasen aufweisen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Crizotinib festgestellt. Für Patienten, die keine Hirnmetastasen aufweisen wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Crizotinib festgestellt.

In der Nutzenbewertung zu Alectinib zur Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Crizotinib festgestellt (Beschluss vom 21. Juni 2018).

Demgegenüber wurde für Ceritinib in der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib festgestellt. Es lagen keine validen Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens vor (Beschluss vom 1. Februar 2018).

Für Crizotinib wurde in einer Nutzenbewertung gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Erstlinientherapie von Patienten mit ALK-positiven Tumoren festgestellt (Beschluss vom 16. Juni 2016).

In der Gesamtschau der verfügbaren Evidenz wird daher die ALK-gerichtete Therapie mit Alectinib oder Brigatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt. Beide Behandlungsoptionen stellen gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapien dar.

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:

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für den indirekten Vergleich über den Brückenkompator Crizotinib schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CROWN auf der Seite von Lorlatinib und die Studie ALTLA-1L auf der Seite von Brigatinib ein.

Studie CROWN

Die Studie CROWN ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie, in der Lorlatinib mit Crizotinib verglichen wird.

In die noch laufende, multizentrische, internationale Studie, die im April 2017 startete, wurden Erwachsene mit einem ALK-positiven, unbehandelten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten einen Allgemeinzustand, mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status von 0 bis 2 haben. Patientinnen und Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen durften an der Studie teilnehmen. Als Vortherapien waren nur systemische Vortherapien zur Behandlung früherer Stadien erlaubt, sofern diese 12 Monate vor Studieneinschluss abgeschlossen waren. Systemische Vortherapien zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung waren nicht zulässig.

Die 296 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden, stratifiziert nach Vorhandensein von Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja / nein) und Abstammung (asiatisch / nicht-asiatisch), 1:1 in den Lorlatinib-Arm (N=149) und Crizotinib-Arm (N=147) randomisiert.

In beiden Studienarmen konnte die Behandlung über die Krankheitsprogression hinaus fortgeführt werden, sofern die Patientin bzw. der Patient im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers weiterhin von der Behandlung profitierte. In der Fachinformation von Crizotinib finden sich keine Informationen, ob eine Behandlung über den Progress hinaus möglich ist. Entsprechend der Lorlatinib-Fachinformation soll eine Behandlung nur bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität erfolgen. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten über die Krankheitsprogression hinaus mit der Studienmedikation behandelt wurden.

Neben dem primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Die Studie wurde in 104 Studienzentren in 23 Ländern in Europa, Nord- und Südamerika und Asien-Pazifik durchgeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen der 1. Interimsanalyse (Datenschnitt vom 20.03.2020) vor.

Studie ALTA-1L

Die beendete Studie ALTA-1L ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie, in der Brigatinib mit Crizotinib verglichen wurde.

In die multizentrische, internationale Studie wurden Erwachsene mit einem ALK-positiven, lokal fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten NSCLC eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten einen Allgemeinzustand, mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status von 0 bis 2 haben. Patientinnen und Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen durften an der Studie teilnehmen. Als Vortherapie war maximal eine systemische Vortherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erlaubt. Davon ausgenommen war jegliche Vortherapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor. Bei Studieneinschluss hatten ca. 27 % der Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten.

Die 275 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden, stratifiziert nach Vorhandensein von Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja / nein) und vorheriger Chemotherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung (ja / nein), 1:1 in den Brigatinib-Arm (N=137) und Crizotinib-Arm (N=138) randomisiert.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis Progression, Beginn einer neuen anti-neoplastischen Therapie, Rückzug der Einwilligungserklärung, inakzeptabler Toxizität oder Studienende behandelt. Im Brigatinib-Arm konnte die Behandlung über die Krankheitsprogression hinaus fortgeführt werden, sofern im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers weiterhin ein klinischer Nutzen bestand. Im Crizotinib-Arm konnten Patientinnen oder Patienten zulassungskonform nach Krankheitsprogression als Folgetherapie Brigatinib erhalten.

Neben dem primären Endpunkt PFS wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Die Studie wurde in 92 Studienzentren in 19 Ländern in Europa, Nord- und Südamerika und Asien-Pazifik durchgeführt.

Die Studie wurde im Mai 2016 begonnen und im Januar 2021 beendet.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für alle Endpunkte Auswertungen zum 2. Datenschnitt vor und zieht diesen für den adjustierten indirekten Vergleich heran. Außerdem legt er die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS Auswertungen zum 3. Datenschnitt vor. Der pharmazeutische Unternehmer wählt den 2. Datenschnittes für den adjustierten indirekten Vergleich und begründet dies mit einer deutlich längeren Nachbeobachtungszeit und einer damit verbundenen erheblich höheren Aussagekraft.

Zum indirekten Vergleich

Eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich ist die Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien.

Bezüglich des Studiendesigns sind sich die beiden Studien CROWN und ALTA-1L ähnlich, außerdem in Bezug auf die Anwendung des Brückenkomparators Crizotinib.

Hinsichtlich der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen der Studien CROWN und ALTA-1L sind die demografischen und klinischen Charakteristika hinreichend vergleichbar. Unterschiede bestehen jedoch in der erlaubten Vorbehandlung zwischen den beiden Studien. So hatten bereits ca. 27 % der Patientinnen und Patienten in der Studie ALTA-1L eine Chemotherapie zur Behandlung im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten, die im Gegensatz dazu in der Studie CROWN nicht erlaubt war.

Die Patientinnen und Patienten in beiden Studien erhielten als Folgetherapie vornehmlich ALK-Inhibitoren. In der Studie ALTA-1L wurden mehr Patientinnen und Patienten im Crizotinib-Arm anschließend mit Brigatinib (53,3 % vs. CROWN 11,6 %) behandelt, da sie bei einer Krankheitsprogression zu Brigatinib wechseln konnten. Ein Behandlungswechsel war in der Studie CROWN nicht erlaubt. Eine weitere Folgetherapie in beiden Studien war Alectinib.

Zusammenfassend sind zwischen den Studien CROWN und ALTA-1L Unterschiede bei der geplanten Dauer der Nachbeobachtung und der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten vorhanden. Eine hinreichende Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Crizotinib wird trotz der Unterschiede nicht grundsätzlich infrage gestellt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Im indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied von Lorlatinib gegenüber Brigatinib.

Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen

Die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen wurden in den Studien CROWN und ALTA-1L bis 28 bzw. 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben.

In der Studie ALTA-1L konnten die Patientinnen und Patienten im Crizotinib-Arm bei einer Krankheitsprogression zu der Behandlung des Interventionsarmes mit Brigatinib wechseln. Nach dem Wechsel wurden sie bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe von Brigatinib weiter beobachtet. Da zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts 61 (44,2 %) Patientinnen und Patienten des Crizotinib-Arms auf die Behandlung mit Brigatinib gewechselt hatten, wurde ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten unter der Folgebehandlung mit Brigatinib und somit über die Crizotinib-Behandlung hinaus weiter beobachtet.

In der Studie CROWN war ein Therapiewechsel nicht erlaubt. Mit dem Behandlungsabbruch von Crizotinib endete die Beobachtung der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen für Patientinnen und Patienten im Crizotinib-Arm.

Aufgrund dieses Unterschiedes in der Operationalisierung der Nachbeobachtung wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie CROWN nur unter der (ersten) Therapie mit Crizotinib und in der Studie ALTA-1L unter der (ersten) Therapie mit Crizotinib als auch unter der nachfolgenden Therapielinie mit Brigatinib beobachtet.

Dies führt dazu, dass keine hinreichende Ähnlichkeit bei der Operationalisierung der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen besteht. Demzufolge lassen sich die Ergebnisse nicht interpretieren und die vorliegenden Daten sind für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht geeignet.

Des Weiteren, liegt ein hohes Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Damit sind die Anforderungen an die Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs für diese Endpunkte nicht erfüllt. Das hohe Verzerrungspotenzial wird begründet mit der oben beschriebenen selektiven Weiterbeobachtung im Crizotinib-Arm in der Studie ALTA-1L und der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Abbruch wegen UEs in beiden Studien.

Zusammenfassend liegen für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lorlatinib wurde ein adjustierter indirekter Vergleich für die Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen vorgelegt.

Für den indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Crizotinib schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CROWN auf der Seite von Lorlatinib und die Studie ALTA-1L auf der Seite von Brigatinib ein.

Eine hinreichende Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Crizotinib wird trotz der Unterschiede zwischen den Studien CROWN und ALTA-1L in der geplanten Dauer der Nachbeobachtung und der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten nicht grundsätzlich infrage gestellt.

Im indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied von Lorlatinib gegenüber Brigatinib. Ein Zusatznutzen für das Gesamtüberleben ist somit nicht belegt.

Bezüglich der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen, liegt keine hinreichende Ähnlichkeit bei der Operationalisierung dieser Endpunkte vor. Aufgrund des Unterschiedes in der Operationalisierung der Nachbeobachtung umfasst die Beobachtung in der Studie CROWN nur die (erste) Therapie mit Crizotinib wohingegen in der Studie ALTA-1L sowohl die (erste) Therapie mit Crizotinib als auch die nachfolgende Therapielinie mit Brigatinib umfasst sind. Die vorliegenden Daten sind daher für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht geeignet. Ein Zusatznutzen für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen ist damit jeweils nicht belegt.

In der Gesamtschau ist somit ein Zusatznutzen von Lorlatinib gegenüber Brigatinib nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Lorlatinib.

Lorviqua wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die Behandlung mit Alectinib oder Brigatinib bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Crizotinib mit der Studie CROWN auf der Seite von Lorlatinib und der Studie ALTA-1L auf der Seite von Brigatinib vor.

Im indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Bezüglich der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen, liegt keine hinreichende Ähnlichkeit bei der Operationalisierung dieser Endpunkte vor. Aufgrund des Unterschiedes in der Operationalisierung der Nachbeobachtung umfasst die Beobachtung in der Studie CROWN nur die (erste) Therapie mit Crizotinib wohingegen in der Studie ALTA-1L sowohl die (erste) Therapie mit Crizotinib als auch die nachfolgende Therapielinie mit Brigatinib umfasst sind. Die vorliegenden Daten sind für einen adjustierten indirekten Vergleich daher nicht geeignet. Ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Lorlatinib gegenüber Brigatinib nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird die prognostizierte Inzidenz für 2021 (60 333 Patientinnen und Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 % (44 405 bis 50 439 Patientinnen und Patienten).

2. Davon befinden sich 51,8 % bis 61,6 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB und IV bei Erstdiagnose (23 002 bis 31 070 Patientinnen und Patienten). Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in Stadium I und IIA, die im Jahr 2021 in Stadium IV progredieren beträgt 5 866 bis 8 364 Patientinnen und Patienten. In der Summe beträgt die Anzahl 28 868 bis 39 434 Patientinnen und Patienten im Tumorstadium IIIB und IV.

3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 % der Fälle durchgeführt (22 200 bis 37 896 Patientinnen und Patienten).

4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ALK-Mutation liegt bei 2 % bis 3,9 % (444 bis 1478 Patientinnen und Patienten).

5. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 88,3 % ergeben 392 bis 1305 Patientinnen und Patienten.

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

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: 6. Mai 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lorlatinib soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

ALK-Nachweis

Der Nachweis eines ALK-positiven NSCLC ist für die Auswahl der Patienten für eine Behandlung mit Lorlatinib erforderlich, da nur für diese Patienten ein Nutzen nachgewiesen wurde. Die Untersuchung auf ein ALK-positives NSCLC sollte von Laboratorien durchgeführt werden, welche die verwendete Technologie nachweislich beherrschen. Eine unsachgemäße Testdurchführung kann zu unzuverlässigen Testergebnissen führen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2022).

Gemäß Fachinformation von Brigatinib (Stand: 01/ 2022) liegt die Dosierung in der 1. Woche bei 1 x täglich 90 mg, ab der 2. Woche bei 1 x täglich 180 mg.

Alectinib wird gemäß Fachinformation (Stand: 06/ 2022) mit einer maximalen Tageshöchstdosis von 1200 mg verabreicht – verteilt auf 2 Gaben von jeweils 4 Kapseln mit je 150 mg.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen

Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lorlatinib	1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Alectinib oder Brigatinib</i>				
Alectinib	2 x täglich	365	1	365
Brigatinib	1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lorlatinib	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Alectinib oder Brigatinib</i>					
Alectinib	600 mg	1 200 mg	8 x 150 mg	365	2 920 x 150 mg
Brigatinib	Tag 1 -7: 90 mg ab Tag 8: 180 mg	90 – 180 mg	1 x 90 mg – 1 x 180 mg	365	7 x 90 mg + 358 x 180 mg

Kosten:

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lorlatinib 100 mg	30 FTA	5 409,56 €	1,77 €	305,65 €	5 102,14 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Alectinib 150 mg	224 HKP	5 976,87 €	1,77 €	338,05 €	5 637,05 €
Brigatinib Starterpack. 90 mg+ 180 mg	28 FTA	5 911,92 €	1,77 €	334,34 €	5 575,81 €
Brigatinib 180 mg	28 FTA	5 911,92 €	1,77 €	334,34 €	5 575,81 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Steuer: 15. August 2022

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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

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 22. Juni 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 24. Februar 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lorlatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. Februar 2022 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 30. Mai 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Juli 2022 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 23. August 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. September 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Juli 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	19. Juli 2022 2. August 2022 16. August 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. August 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. September 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken