

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lorlatinib (Lorviqua®)

Pfizer Pharma GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEI

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.05.2019

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 6 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 7 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 8 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 9 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 11 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 13 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 24 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 28 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 35 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 7 |
| Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens..... | 7 |
| Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 7 |
| Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 8 |
| Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 10 |
| Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 11 |
| Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 14 |
| Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 20 |
| Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 26 |
| Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 27 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 28 |
| Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)..... | 28 |
| Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 29 |
| Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)..... | 29 |
| Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 30 |
| Tabelle 1-17: Für Lorlatinib empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen | 36 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ALK | Anaplastische Lymphomkinase |
| ALT | Aspartat-Aminotransferase |
| AST | Alanin-Aminotransferase |
| AV-Block | Atrioventrikular-Block |
| BSC | <i>Best Supportive Care</i> |
| CR | Komplettes Ansprechen (<i>Complete Response</i>) |
| CTCAE | <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| EGFR | Epidermaler Wachstumsfaktor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>) |
| EORTC QLQ-C30 | Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von der European Organization for Research and Treatment of Cancer |
| EORTC QLQ-LC13 | Fragebogen zur Erhebung der Lungenkarzinom-spezifischen Lebensqualität von der European Organization for Research and Treatment of Cancer |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HMG-CoA | 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A |
| IC-DOR | Dauer des intrakraniellen Ansprechens (<i>Intracranial Duration of Response</i>) |
| IC-ORR | Intrakranielle Ansprechrate (<i>Intracranial Objective Response Rate</i>) |
| IC-TTP | Zeit bis zur intrakraniellen Progression (<i>Intracranial Time-to-Progression</i>) |
| ILD | Interstitielle Lungenerkrankung |
| ITT | <i>Intention to Treat</i> |
| KI | Konfidenzintervall |
| LVEF | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| NCI | <i>National Cancer Institute</i> |
| NSCLC | Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>) |
| OS | Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>) |
| PFS | Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>) |
| PR | Partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>) |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| QoL | Lebensqualität (<i>Quality of Life</i>) |
| ROS1 | ROS Protoonkogen 1 (<i>ROS proto-oncogene 1</i>) |
| SCLC | Kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Small-Cell Lung Cancer</i>) |
| SD | Standardabweichung |
| TKI | Tyrosinkinase-Inhibitor |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| UICC | <i>Union for International Cancer Control</i> |
| ULN | obere Normgrenze (<i>Upper Limit of Normal</i>). |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |
| zVT | zweckmäßige Vergleichstherapie |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG |
| Anschrift: | Linkstr. 10, 10785 Berlin |

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

| | |
|------------------|---|
| Name: | Friedhelm Leverkus |
| Position: | Director Health Technology Assessment and Outcomes Research |
| Adresse: | Pfizer Pharma GmbH Linkstr. 10, 10785 Berlin |
| Telefon: | Tel: +49 (0)30 55 00 55 – 52 35 7 |
| Fax: | Fax: +49 (0)30 55 00 54 – 52 45 9 |
| E-Mail: | friedhelm.leverkus@pfizer.com |

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | | |
|--|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Pfizer Europe MA EEIG | Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG |
| Anschrift: | Boulevard de la Plaine 17 1050 Brüssel Belgien | Linkstr. 10 10785 Berlin |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|------------|
| Wirkstoff: | Lorlatinib |
| Handelsname: | Lorviqua® |
| ATC-Code: | L01XE44 |

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Beim ALK-positiven NSCLC führt die Translokation im ALK-Gen zu einer konstitutiven Aktivierung des Rezeptors und damit zu einer unkontrollierten Zellproliferation. Lorlatinib ist ein hoch selektiver, oraler, ZNS-gängiger Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) der dritten Generation, der kompetitiv die ATP-Bindungsstelle der ALK- (anaplastische Lymphomkinase) und der ROS1-Kinasedomäne (ROS proto-oncogene 1) blockiert.

Im Anwendungsgebiet zugelassen sind Chemo- und zielgerichtete Therapien. Chemotherapien greifen unselektiv in Zellteilungs- und Stoffwechselfvorgänge ein, was auch gesundes Gewebe betrifft. Die zielgerichteten Wirkstoffe für die Therapie des NSCLC Nintedanib, Ramucirumab (Angiogenesehemmer), Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab (Checkpoint-Inhibitoren), Afatinib und Erlotinib (EGFR-spezifischen Wirkstoffe) zeigen keine direkte, spezifische Wirkung an der ALK.

Spezifisch zur zielgerichteten Therapie des ALK-positiven NSCLC sind Crizotinib, Ceritinib, Alectinib und Brigatinib zugelassen. Lorlatinib wird analog zu Alectinib nicht aktiv durch das P-Glykoprotein ausgeschleust und ist in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Dies führt zu einer besseren Wirksamkeit gegenüber ZNS-Metastasen. Diese Wirkung ist bei anderen ALK-TKI deutlich reduziert, da sie aktiv aus dem ZNS heraustransportiert werden.

Unter Therapie aller ALK-TKI treten auch Resistenzmutationen auf, infolgedessen kommt es zur Progression der Erkrankung. Lorlatinib ist der ALK-TKI mit dem bisher breitesten Wirkspektrum bei unterschiedlichen ALK- Resistenzmutationen und scheint auch gegenüber den besonders schwierig zu hemmenden ALK-Resistenzmutationen G1202R und der Doppelmutante D1203N+E1210K Aktivität zu zeigen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|--|--------------------------------------|---|
| <p>Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI); oder • Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI. | 06.05.2019 | A |
| <p>a: Angabe „A“ bis „Z“. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p> | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet. | |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|--|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | 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. | <p>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</p> <p>b) Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt: - Best Supportive Care</p> |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p> | | |

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV wurde seitens der Pfizer Pharma GmbH in Anspruch genommen und fand am 23. August 2018 mit der Vorgangsnummer 2018-B-135 in der Geschäftsstelle des G-BA statt.

Hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) kam der G-BA zu folgendem Ergebnis, welches er mit Schreiben vom 21. September 2018 an die Pfizer Pharma GmbH in der finalen Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch übermittelte:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lorlatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist unter ALK TKI-Therapie der zweiten Generation oder Crizotinib und mindestens einem weiteren ALK-Inhibitor für fortgeschrittene Krankheiten, 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.“

Die Pfizer Pharma GmbH stimmt der Festlegung der zVT zu.

Als Chemotherapien für Subpopulation a) kommen folgende Wirkstoffe / Kombinationen in Frage:

- Cisplatin in Kombination mit Docetaxel, Paclitaxel oder Vinorelbin
- Carboplatin (analog Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) in Kombination mit Docetaxel, Paclitaxel oder Vinorelbin
- Monotherapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Vinorelbin

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die zulassungsbegründende Studie für das vorliegende Anwendungsgebiet ist die Studie B7461001. Hierbei handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Lorlatinib an erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC untersucht wurde. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 15.03.2017.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie B7461001 Datenschnitt: 15.03.2017 | EXP-3B | EXP-4 | EXP-5 |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Mortalität | | | |
| Gesamtüberleben (OS) | | | |
| N | 27 | 65 | 46 |
| Patienten mit Ereignis n (%) | 9 (33,3) | 20 (30,8) | 15 (32,6) |
| Median (Monate) | 14,4 | NE | NE |
| [95 %-KI] | [9,3; NE] | [14,7; NE] | [9,7; NE] |
| Überlebenswahrscheinlichkeit (%) nach 12 Monaten | 63,8 | 67,7 | 62,0 |
| [95 %-KI] | [39,2; 80,6] | [53,3; 78,5] | [43,8; 75,8] |
| Morbidität | | | |
| Intrakranielles Tumorsprechen | | | |
| <i>Intrakranielles Ansprechen</i> | | | |
| N | 12 | 45 | 38 |
| Intrakranielle Ansprechrate (IC-ORR) | | | |
| Patienten mit Ereignis n (%) | 5 (41,7) | 25 (55,6) | 15 (39,5) |
| [95 %-KI] | [15,2; 72,3] | [40,0; 70,4] | [24,0; 56,6] |
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Patienten mit Ereignis n (%) | Patienten mit Ereignis n (%) |
| Komplettes Ansprechen (CR) | 1 (8,3) | 15 (33,3) | 9 (23,7) |
| Partielles Ansprechen (PR) | 4 (33,3) | 10 (22,2) | 6 (15,8) |
| Stabiler Zustand | 3 (25,0) | 13 (28,9) | 15 (39,5) |
| Objektive Progression | 3 (25,0) | 4 (8,9) | 2 (5,3) |
| Nicht beurteilbar | 1 (8,3) | 3 (6,7) | 6 (15,8) |
| <i>Dauer des intrakraniellen Ansprechens (IC-DOR)</i> | | | |
| N | 5 | 25 | 15 |
| Patienten mit Ereignis n (%) | 2 (40,0) | 5 (20,0) | 6 (40,0) |
| Medianes Ansprechen in Monaten | NE | 14,5 | 8,3 |
| [95 %-KI] | [4,1; NE] | [NE; NE] | [6,9; NE] |
| Progressionsfreies Überleben (PFS) | | | |
| N | 27 | 65 | 46 |
| Patienten mit PFS Ereignis n (%) | 17 (63,0) | 36 (55,4) | 26 (56,5) |
| Median (Monate) | 5,5 | 7,3 | 5,6 |
| [95 %-KI] | [2,9; 9,0] | [5,4; 11,0] | [4,0; 12,5] |
| Überlebenswahrscheinlichkeit (%) ohne Progression nach 12 Monaten [95 %-KI] | 29,3 [11,9; 49,3] | 32,4 [19,3; 46,3] | 36,0 [20,6; 51,6] |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Studie B7461001 Datenschnitt: 15.03.2017 | EXP-3B | EXP-4 | EXP-5 |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP)* | | | |
| <i>ITT-Population</i> | | | |
| N | 59 | 65 | 46 |
| Patienten mit Ereignis | 16 (27,1) | 12 (18,5) | 10 (21,7) |
| Median (Monate) | NE | 15,7 | 14,2 |
| [95 %-KI] | [9,7; NE] | [15,7; NE] | [9,7; NE] |
| <i>ITT-Population bei Patienten mit ZNS-Metastasen</i> | | | |
| N | 32 | 45 | 38 |
| Patienten mit Ereignis | 12 (37,5) | 11 (24,4) | 8 (21,1) |
| Median (Monate) | NE | 15,7 | NE |
| [95 %-KI] | [6,9; NE] | [11,0; 15,7] | [8,3; NE] |
| <i>ITT-Population bei Patienten ohne ZNS-Metastasen</i> | | | |
| N | 27 | 20 | 8 |
| Patienten mit Ereignis | 4 (14,8) | 1 (5,0) | 2 (25,0) |
| Median (Monate) | NE | NE | 14,2 |
| [95 %-KI] | [NE; NE] | [NE; NE] | [NE; NE] |
| Krankheitsbedingte Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 | | | |
| N | 25 | 60 | 43 |
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Patienten mit Ereignis n (%) | Patienten mit Ereignis n (%) |
| <i>Müdigkeit / Fatigue</i> | | | |
| Verbesserung | 7 (28,0) | 29 (48,3) | 26 (60,5) |
| Stabil | 13 (52,0) | 22 (36,7) | 11 (25,6) |
| Verschlechterung | 5 (20,0) | 9 (15,0) | 6 (14,0) |
| <i>Übelkeit / Erbrechen</i> | | | |
| Verbesserung | 5 (20,0) | 16 (26,7) | 14 (32,6) |
| Stabil | 19 (76,0) | 38 (63,3) | 28 (65,1) |
| Verschlechterung | 1 (4,0) | 6 (10,0) | 1 (2,3) |
| <i>Schmerzen</i> | | | |
| Verbesserung | 6 (24,0) | 23 (38,3) | 18 (41,9) |
| Stabil | 14 (56,0) | 26 (43,3) | 20 (46,5) |
| Verschlechterung | 5 (20,0) | 11 (18,3) | 5 (11,6) |
| <i>Dyspnoe</i> | | | |
| Verbesserung | 4 (16,0) | 21 (35,0) | 14 (32,6) |
| Stabil | 16 (64,0) | 22 (36,7) | 21 (48,8) |
| Verschlechterung | 5 (20,0) | 17 (28,3) | 8 (18,6) |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Studie B7461001 Datenschnitt: 15.03.2017 | EXP-3B | EXP-4 | EXP-5 |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <i>Schlaflosigkeit</i> | | | |
| Verbesserung | 7 (28,0) | 28 (46,7) | 22 (51,2) |
| Stabil | 14 (56,0) | 23 (38,3) | 14 (32,6) |
| Verschlechterung | 4 (16,0) | 9 (15,0) | 7 (16,3) |
| <i>Appetitlosigkeit</i> | | | |
| Verbesserung | 7 (28,0) | 29 (48,3) | 22 (51,2) |
| Stabil | 18 (72,0) | 26 (43,3) | 21 (48,8) |
| Verschlechterung | 0 | 5 (8,3) | 0 |
| <i>Obstipation</i> | | | |
| Verbesserung | 2 (8,0) | 15 (25,0) | 11 (25,6) |
| Stabil | 17 (68,0) | 33 (55,0) | 28 (65,1) |
| Verschlechterung | 6 (24,0) | 12 (20,0) | 4 (9,3) |
| <i>Diarrhö</i> | | | |
| Verbesserung | 3 (12,0) | 9 (15,0) | 11 (25,6) |
| Stabil | 19 (76,0) | 40 (66,7) | 26 (60,5) |
| Verschlechterung | 3 (12,0) | 11 (18,3) | 6 (14,0) |
| Lungenkrebspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 | | | |
| N | 25 | 60 | 42 |
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Patienten mit Ereignis n (%) | Patienten mit Ereignis n (%) |
| <i>Dyspnoe</i> | | | |
| Verbesserung | 7 (28,0) | 20 (33,3) | 12 (27,9) |
| Stabil | 15 (60,0) | 26 (43,3) | 22 (51,2) |
| Verschlechterung | 3 (12,0) | 14 (23,3) | 8 (18,6) |
| <i>Husten</i> | | | |
| Verbesserung | 9 (36,0) | 27 (45,0) | 18 (41,9) |
| Stabil | 13 (52,0) | 27 (45,0) | 15 (34,9) |
| Verschlechterung | 3 (12,0) | 6 (10,0) | 9 (20,9) |
| <i>Bluthusten</i> | | | |
| Verbesserung | 2 (8,0) | 5 (8,3) | 5 (11,6) |
| Stabil | 23 (92,0) | 53 (88,3) | 34 (79,1) |
| Verschlechterung | 0 | 2 (3,3) | 3 (7,0) |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Studie B7461001 Datenschnitt: 15.03.2017 | EXP-3B | EXP-4 | EXP-5 |
|---|---------------|--------------|--------------|
| <i>Mundschmerzen</i> | | | |
| Verbesserung | 1 (4,0) | 10 (16,7) | 2 (4,7) |
| Stabil | 20 (80,0) | 39 (65,0) | 32 (74,4) |
| Verschlechterung | 4 (16,0) | 11 (18,3) | 8 (18,6) |
| <i>Schluckbeschwerden</i> | | | |
| Verbesserung | 2 (8,0) | 7 (11,7) | 4 (9,3) |
| Stabil | 21 (84,0) | 47 (78,3) | 33 (76,7) |
| Verschlechterung | 2 (8,0) | 6 (10,0) | 5 (11,6) |
| <i>Periphere Neuropathie</i> | | | |
| Verbesserung | 0 | 5 (8,3) | 6 (14,0) |
| Stabil | 12 (48,0) | 32 (53,3) | 23 (53,5) |
| Verschlechterung | 13 (52,0) | 23 (38,3) | 13 (30,2) |
| <i>Haarausfall</i> | | | |
| Verbesserung | 0 | 10 (16,7) | 8 (18,6) |
| Stabil | 19 (76,0) | 38 (63,3) | 27 (62,8) |
| Verschlechterung | 6 (24,0) | 12 (20,0) | 7 (16,3) |
| <i>Schmerzen (Thorax)</i> | | | |
| Verbesserung | 6 (24,0) | 18 (30,0) | 14 (32,6) |
| Stabil | 16 (64,0) | 33 (55,0) | 25 (58,1) |
| Verschlechterung | 3 (12,0) | 9 (15,0) | 3 (7,0) |
| <i>Schmerzen (Arm oder Schulter)</i> | | | |
| Verbesserung | 6 (24,0) | 14 (23,3) | 12 (27,9) |
| Stabil | 13 (52,0) | 37 (61,7) | 21 (48,8) |
| Verschlechterung | 6 (24,0) | 9 (15,0) | 9 (20,9) |
| <i>Schmerzen (andere)</i> | | | |
| Verbesserung | 6 (24,0) | 19 (31,7) | 14 (32,6) |
| Stabil | 13 (52,0) | 25 (41,7) | 11 (25,6) |
| Verschlechterung | 6 (24,0) | 16 (26,7) | 16 (37,2) |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Studie B7461001 Datenschnitt: 15.03.2017 | EXP-3B | EXP-4 | EXP-5 |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) | | | |
| Krankheitsspezifische Lebensqualität anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30 | | | |
| N | 25 | 60 | 43 |
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Patienten mit Ereignis n (%) | Patienten mit Ereignis n (%) |
| <i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i> | | | |
| Verbesserung | 7 (28,0) | 25 (41,7) | 18 (41,9) |
| Stabil | 11 (44,0) | 22 (36,7) | 17 (39,5) |
| Verschlechterung | 7 (28,0) | 13 (21,7) | 8 (18,6) |
| <i>Körperliche Funktion</i> | | | |
| Verbesserung | 5 (20,0) | 23 (38,3) | 8 (18,6) |
| Stabil | 18 (72,0) | 27 (45,0) | 25 (58,1) |
| Verschlechterung | 2 (8,0) | 10 (16,7) | 10 (23,3) |
| <i>Rollenfunktion</i> | | | |
| Verbesserung | 6 (24,0) | 25 (41,7) | 16 (37,2) |
| Stabil | 15 (60,0) | 19 (31,7) | 16 (37,2) |
| Verschlechterung | 4 (16,0) | 16 (26,7) | 11 (25,6) |
| <i>Emotionale Funktion</i> | | | |
| Verbesserung | 6 (24,0) | 21 (35,0) | 18 (41,9) |
| Stabil | 14 (56,0) | 32 (53,3) | 20 (46,5) |
| Verschlechterung | 5 (20,0) | 7 (11,7) | 5 (11,6) |
| <i>Kognitive Funktion</i> | | | |
| Verbesserung | 3 (12,0) | 13 (21,7) | 13 (30,2) |
| Stabil | 17 (68,0) | 35 (58,3) | 16 (37,2) |
| Verschlechterung | 5 (20,0) | 12 (20,0) | 14 (32,6) |
| <i>Soziale Funktion</i> | | | |
| Verbesserung | 8 (32,0) | 22 (36,7) | 12 (27,9) |
| Stabil | 14 (56,0) | 28 (46,7) | 23 (53,5) |
| Verschlechterung | 3 (12,0) | 10 (16,7) | 8 (18,6) |
| <i>Finanzielle Schwierigkeiten</i> | | | |
| Verbesserung | 6 (24,0) | 13 (21,7) | 11 (25,6) |
| Stabil | 14 (56,0) | 38 (63,3) | 22 (51,2) |
| Verschlechterung | 5 (20,0) | 9 (15,0) | 10 (23,3) |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Studie B7461001 Datenschnitt: 15.03.2017 | EXP-3B | EXP-4 | EXP-5 |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Unerwünschte Ereignisse*(UE) | | | |
| N | 60 | 65 | 46 |
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Patienten mit Ereignis n (%) | Patienten mit Ereignis n (%) |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) | 59 (98,3) | 65 (100,0) | 46 (100,0) |
| Schwerwiegende UE | 18 (30,0) | 24 (36,9) | 18 (39,1) |
| UE Grad 3 oder 4 | 33 (55,0) | 43 (66,2) | 31 (67,4) |
| UE Grad 5 | 7 (11,7) | 8 (12,3) | 8 (17,4) |
| Therapieabbruch wegen UE | 4 (6,7) | 3 (4,6) | 5 (10,9) |
| UE von besonderem Interesse* | | | |
| N | 60 | 65 | 46 |
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Patienten mit Ereignis n (%) | Patienten mit Ereignis n (%) |
| <i>Hyperlipidämie</i> | | | |
| Hypercholesterinämie | 50 (83,3) | 52 (80,0) | 37 (80,4) |
| Hypertriglyceridämie | 30 (50,0) | 45 (69,2) | 30 (65,2) |
| <i>Ödeme</i> | 31 (51,7) | 31 (47,7) | 21 (45,7) |
| <i>Periphere Neuropathie</i> | 31 (51,7) | 27 (41,5) | 20 (43,5) |
| <i>ZNS-Effekte</i> | | | |
| Kognitive Effekte | 15 (25,0) | 18 (27,7) | 8 (17,4) |
| Emotionale Effekte | 14 (23,3) | 16 (24,6) | 8 (17,4) |
| Spracheffekte | 10 (16,7) | 6 (9,2) | 2 (4,3) |
| <i>Gewichtszunahme</i> | 11 (18,3) | 18 (27,7) | 10 (21,7) |
| <i>Sehstörungen</i> | 4 (6,7) | 10 (15,4) | 9 (19,6) |
| <i>Leberwerte</i> | | | |
| Alkalische Phosphatase erhöht | 0 | 1 (1,5) | 1 (2,2) |
| ALT erhöht | 6 (10,0) | 5 (7,7) | 5 (10,9) |
| AST erhöht | 7 (11,7) | 7 (10,8) | 6 (13,0) |
| Bilirubin erhöht | 0 | 0 | 0 |
| Cholezystitis | 0 | 1 (1,5) | 0 |
| Erhöhte Leberfunktion | 0 | 1 (1,5) | 0 |
| γ- Glutamyltransferase erhöht | 0 | 1 (1,5) | 0 |
| Leberenzyme erhöht | 0 | 1 (1,5) | 0 |
| Leberfunktion abnormal | 0 | 1 (1,5) | 0 |
| Transaminasen erhöht | 0 | 0 | 1 (2,2) |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Studie B7461001 Datenschnitt: 15.03.2017 | EXP-3B | EXP-4 | EXP-5 |
|--|---------|---------|----------|
| QT-Zeit-Verlängerung | 3 (5,0) | 4 (6,2) | 9 (19,6) |
| Pneumonitis | 0 | 3 (4,6) | 0 |
| AV-Block 1, Grad | 0 | 0 | 1 (2,2) |
| Pankreatitis | 0 | 1 (1,5) | 0 |
| <p>* EXP-3, statt EXP-3B. Ergebnisse lagen nicht separat für die Kohorte EXP-3B vor.</p> <p>AST: Aspartat-Aminotransferase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AV-Block: Atrioventrikulärer Block; CR: Komplettes Ansprechen (<i>Complete Response</i>); EORTC QLQ-C30: Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von der European Organization for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-LC13: Fragebogen zur Erhebung der Lungenkarzinom-spezifischen Lebensqualität von der European Organization for Research and Treatment of Cancer; IC-DOR: Dauer des intrakraniellen Ansprechens (<i>Intracranial Duration of Response</i>); IC-ORR: Intrakranielle Ansprechrate (<i>Intracranial Objective Response Rate</i>); IC-TTP: Zeit bis zur intrakraniellen Progression (<i>Intracranial Time-to-Progression</i>); ITT: <i>Intention-to-treat</i>, KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>Progression free Survival</i>); PR: Partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>); SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> | | | |

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|--|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | 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. | Nein |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p> | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Zulassung von Lorlatinib als Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen 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 erfolgte am 06.05.2019 anhand einer einarmigen Phase-I/II Studie (B7461001).

Die EMA ist bedingt durch die Empfehlung für die Zulassung von Lorlatinib der Auffassung, dass ein einarmiges Studiensetting angemessen und adäquat ist, um Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu generieren.

In der Folge basiert die Evidenz von Lorlatinib im Anwendungsgebiet auf einer einarmigen Studie. Hinsichtlich der vorliegenden Evidenz ist die Aussagesicherheit gemäß den Kriterien im Nutzenbewertungsverfahren zu gering, um wie es hier der Fall ist, in Abwesenheit dramatischer Effekte einen Zusatznutzen gemäß den Anforderungen der G-BAVerfO abzuleiten. Bei den berücksichtigten Studien per se handelt es sich gemäß den Vorgaben der VerfO des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) um den Evidenzgrad IV: „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“. Dennoch ist aus Sicht von Pfizer eine Einordnung der Ergebnisse im Kontext zu anderen Therapieoptionen möglich und wird folglich auch dargestellt, da in der Indikation vorbehandeltes ALK+ NSCLC die Kriterien zur Diagnose und Klassifizierung der Erkrankung sowie Kriterien für ein Therapieansprechen weitestgehend standardisiert sind. Die durch deutsche und internationale Leitlinien und/oder den G-BA anerkannten Endpunkte Gesamtüberleben, Morbidität gemessen anhand des progressionsfreien Überlebens, des intrakraniellen Ansprechens und der Zeit bis zur intrakraniellen Progression sind trotz der fehlenden Verblindung objektiv messbar. In der Studie wurden die Endpunkte PFS, intrakranielles Tumorsprechen und Zeit bis zur intrakraniellen Progression zusätzlich durch ein unabhängiges zentrales Review bewertet. Die Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lorlatinib im Anwendungsgebiet ist somit durchaus möglich.

Mit der Einführung von zielgerichteten Therapien konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens beim ALK-positiven NSCLC erreicht werden. Dennoch haben ALK-positive Patienten auf Grund der Entwicklung von ZNS-Metastasen und Resistenzmutationen nach wie vor eine sehr ungünstige Prognose. Lorlatinib erweitert als ein weiterer ALK-Inhibitor nicht nur das Therapiespektrum für diese Patienten, sondern zeigt neben guter ZNS-Wirksamkeit sogar das breiteste Wirkspektrum gegenüber den unter Therapie mit anderen ALK-TKI auftretenden Resistenzmutationen. Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lorlatinib bei der Behandlung von ALK-positiven NSCLC-Patienten, die bereits mit einem oder mehreren ALK-Inhibitoren und z. T. auch mit Chemotherapien vorbehandelt sind, drückt die große Bedeutung von Lorlatinib als eine weitere Therapieoption in dieser Indikation aus:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Unter Lorlatinib betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit noch über 60 % nach einem Jahr. Das mediane Überleben betrug in der Kohorte EXP-3B 14,4 Monate. In den beiden Kohorten EXP-4 und EXP-5 wurde das mediane Überleben nicht erreicht, das untere Konfidenzintervall betrug jedoch bereits 14,7 Monate in Kohorte EXP-4 und 9,7 Monate in der nächsten Therapielinie in der Kohorte EXP-5.
- Bei ALK-positiven Patienten werden ZNS-Metastasen bei 25-40 % der Patienten beschrieben, was bei Progression der Erkrankung auf 45-70 % ansteigt. Umso bedeutender, dass die intrakranielle Ansprechrate unter Lorlatinib in der Kohorte EXP-3B 41,7 % betrug, in EXP-4 55,6 % und sogar noch ca. 40 % in der Kohorte EXP-5. Ein langes medianes ZNS-Ansprechen wurde ebenfalls beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer intrakraniellen Progression wurde in Kohorte EXP-3 nicht erreicht, das untere Konfidenzintervall betrug jedoch bereits 9,7 Monate. In den beiden Kohorten EXP-4 und EXP-5 war die Zeit bis zur intrakraniellen Progression unter Lorlatinib ebenfalls sehr lang (Median 15,7 bzw. 14,2 Monate in EXP-4 bzw. EXP-5), dies konnte auch in der Population bei Patienten mit ZNS-Metastasen bereits zu Studienbeginn beobachtet werden.
- Die gute ZNS-Wirksamkeit von Lorlatinib resultiert in einer Stabilisierung der Symptomatik und der Lebensqualität. Die basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und LC13 erhobenen Symptome waren unter Lorlatinib mehrheitlich stabil, bei vielen Symptomen wie Fatigue oder Husten traten sogar Verbesserungen auf. Die Gabe von Lorlatinib resultiert nicht in einer Verschlechterung der Lebensqualität, die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 waren unter Lorlatinib mehrheitlich stabil. Relativ zu einer Verschlechterung traten sogar vermehrt Verbesserungen bei den Funktionsskalen auf.
- Das akzeptable Sicherheitsprofil von Lorlatinib zeigt sich in der geringen Rate an Patienten, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen haben. Die aufgetretenen UE von besonderem Interesse waren meist von Grad 1 oder von Grad 2 und gut behandelbar.

FAZIT

Die Bedeutung von Lorlatinib im Anwendungsgebiet zeigt sich insbesondere gemessen an dem guten und rasch eintretenden intrakraniellen Ansprechen, dem langen Gesamtüberleben, dem verbesserten progressionsfreien Überleben und der mehrheitlich verbesserten bzw. stabilen Symptomatik bei gleichzeitigen Erhalt der Lebensqualität bei einem insgesamt akzeptablen Sicherheitsprofil. Dabei zeigt Lorlatinib eine gute ZNS-Wirksamkeit, das breiteste Wirkspektrum und die beste Wirksamkeit der aktuell zugelassenen ALK-Inhibitoren bei klinisch problematischen Resistenzmutationen, wie z.B. G1202R und der Doppelmutanten D1203N+E1210K, die während der Behandlung mit ALK-Inhibitoren der 2. Generation häufiger aufgetreten sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend stellt Lorlatinib aus medizinischen Gründen eine relevante Therapieoption mit insgesamt handhabbarem Nebenwirkungsprofil im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, da ein großer medizinischer Bedarf für Patienten, die unter ALK-Inhibitoren progredient waren und zum Großteil bereits Resistenzmutationen entwickelt haben, bedient werden kann. Zusätzlich ist Lorlatinib durch seine ZNS-Gängigkeit auch bei Patienten mit ZNS-Metastasen sehr gut wirksam und zögert eine intrakranielle Progression hinaus. Die hohe Bedeutung dieser neuen Therapieoption wird auch durch die rasche Aufnahme von Lorlatinib in die Therapieempfehlungen der Leitlinien bestätigt.

Hinsichtlich der vorliegenden Evidenz ist die Aussagesicherheit gemäß den Kriterien im Nutzenbewertungsverfahren zu gering, um in Abwesenheit dramatischer Effekte einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gemäß den Anforderungen der G-BA-VerfO abzuleiten. Im Anwendungsgebiet kann somit für Lorlatinib kein Zusatznutzen belegt werden.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Lorlatinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen 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. Inzidenzen zum Lungenkarzinom in Deutschland lagen im Jahr 2014 mit 34.500 Neuerkrankungen bei Männern an 2. Stelle und mit 19.300 bei Frauen an 3. Stelle aller Krebsneuerkrankungen. Es wird histologisch zwischen SCLC (10 % - 15 %) und NSCLC (80 % - 85 %) unterschieden, wobei das NSCLC noch weiter in die histologischen Subentitäten Adenokarzinome (30 – 50 %), Plattenepithelkarzinome (30 %), großzellige Karzinome (10 %) und weitere Subtypen (10 %) gruppiert ist. Therapieentscheidend sind dabei onkogene Treibermutationen. Alterationen der ALK treten bei ca. 5 % der Patienten mit NSCLC auf, dabei handelt es sich meist um jüngere Patienten mit Adenokarzinom, die nicht- oder nur wenig geraucht haben.

Insgesamt zeigen über 90 % der Patienten bei Diagnose initiale Krankheitssymptome. Typische Symptome des fortgeschrittenen NSCLC sind u.a. Brustschmerzen, Husten und Dyspnoe. Bei einem Großteil der Patienten mit ALK - positivem NSCLC treten im Verlauf der Erkrankung Knochen und ZNS - Metastasen auf, die sich dann in Knochenschmerzen, Frakturen oder neurologischen Auffälligkeiten äußern.

Die Prognose des NSCLC ist weiterhin schlecht. Meist wird die Erkrankung erst in einem späten Stadium entdeckt, wo die relativen 5 – Jahres - Überlebensraten bei 14,2 % bzw. bei 4,5 % in den UICC-Stadien III bzw. IV liegen. Das mediane Überleben für Patienten mit NSCLC im Stadium IV beträgt weniger als ein Jahr. Mit der Einführung von zielgerichteten Therapien konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens beim ALK-positiven NSCLC erreicht werden. Dennoch haben ALK-positive Patienten auf Grund der Entwicklung von ZNS-Metastasen und Resistenzmutationen nach wie vor eine ungünstige Prognose.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Aufgrund des weit fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung im Anwendungsgebiet besteht für die Patienten in der Regel nur noch ein palliativer Therapieansatz. Sowohl in der Erstlinientherapie als auch in den Folgetherapien haben zielgerichtete Therapien Chemotherapien beim ALK-positiven NSCLC abgelöst.

Crizotinib, der erste klinische Wirkstoff zur zielgerichteten Therapie des ALK-positiven NSCLC, wurde aufgrund der besseren Prognose und Überlebenszeit gegenüber den Chemotherapien schnell zum Behandlungsstandard. Eine Progression der Erkrankung trat jedoch auch im Median 10 - 12 Monate nach Behandlungsbeginn auf, bei der Hälfte der Patienten wurde dabei ein ZNS-Progress beobachtet.

Die Entwicklung weiterer ALK-Inhibitoren fokussierte auf verbesserter Wirksamkeit bei Patienten mit ALK-Resistenzmutationen und auf erhöhte Penetration der Blut-Hirn-Schranke. Jedoch entwickelten sich auch nach Anwendung von ALK-Inhibitoren der zweiten Generation (Ceritinib, Alectinib und Brigatinib) Resistenzmutationen sowie ZNS-Progressionen, womit ein therapeutischer Bedarf in Form weiterer Behandlungsoptionen bei dieser unheilbaren Erkrankung besteht.

Lorlatinib bietet das bislang breiteste Wirkspektrum gegen die bisher bekannten ALK-Resistenzmutationen, und zeigt eine sehr hohe ZNS-Wirksamkeit bei bereits mit ALK-Inhibitoren vortherapierten Patienten, was sich auch anhand der Stabilisierung bzw. Verbesserung der Symptomatik zeigt. Der Therapeutische Bedarf an weiteren zielgerichteten Therapieoptionen wird somit durch Lorlatinib sehr gut adressiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | 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. | 252 – 1.279 |
| | | Patienten für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt: 204 – 1.035 |
| | | Patienten für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt: 48 - 244 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor | | |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|--|--|---------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | 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. | Nicht zutreffend. | Kein Zusatznutzen belegt. | Nicht zutreffend. |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p> | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | |
| A | 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. | 89.675,15 € | 22.598.136,96 €- 114.694.512,59 € |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 ALK: Anaplastische Lymphomkinase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*Non-Small Cell Lung Cancer*); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| |
|---|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
| 22.598.136,96 €- 114.694.512,59 € |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|--|-----------------|---------------------------------|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| Nicht zutreffend ^b | | | | |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Für die Population im Anwendungsgebiet kann kein Zusatznutzen belegt werden. Auf eine Darstellung weiterer Angaben wird in dieser Tabelle verzichtet GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | | | | |

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|--|
| Nicht zutreffend ^a |
| a: Für die Population im Anwendungsgebiet kann kein Zusatznutzen belegt werden. Auf eine Darstellung weiterer Angaben wird in dieser Tabelle verzichtet. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung |

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|--|---|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| A | 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. | Alectinib | 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; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt. | 73.430,82 € | 14.979.887,62 €– 76.000.900,43 € |
| | | Ceritinib | 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; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt. | 66.946,23 € | 13.657.031,26 €– 69.289.349,78 € |
| | | Docetaxel | Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK- | 22.118,53 € | 4.512.180,12 €– 22.892.678,55 € |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|-----------------|---|--|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| | | | TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt. | | |
| | | Pemetrexed | 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; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt. | 67.854,20 € | 13.842.256,45 €– 70.229.095,24 € |
| | | Vinorelbin | 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; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt. | 11.294,92 €– 13.093,08 € | 2.304.163,68 €– 13.551.337,80 € |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|-----------------|---|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| | | Cisplatin + Docetaxel | 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; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt. | 25.727,53 €– 26.334,72 € | 5.248.415,71 €– 27.256.432,10 € |
| | | Cisplatin + Paclitaxel | 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; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt. | 25.753,59 €– 26.360,78 € | 5.253.732,85 €– 27.283.408,75 € |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|-----------------|---|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| | | Cisplatin + Vinorelbin | 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; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt. | 10.994,14 €– 12.777,05 € | 2.242.804,15 €– 13.224.243,65 € |
| | | Carboplatin + Docetaxel | 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; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt. | 32.018,99 € | 6.531.873,96 €– 33.139.654,65 € |
| | | Carboplatin + Paclitaxel | 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 | 32.044,37 € | 6.537.053,38 €– 33.165.927,50 € |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|-----------------|---|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| | | | anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt. | | |
| | | Carboplatin + Vinorelbin | 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; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt. | 17.285,60 €– 18.461,32 € | 3.526.262,40 €– 19.107.466,20 € |
| | | BSC | 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; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt. | 82.125,00 € | 3.942.000,00 €– 20.038.500,00 € |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; BSC: <i>Best Supportive Care</i>; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p> | | | | | |

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im RMP von Lorlatinib beschrieben.

Die Behandlung mit Lorlatinib sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt durchgeführt und überwacht werden.

Die empfohlene Dosis von Lorlatinib beträgt 100 mg oral einmal täglich bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Eintreten unannehmbarer Toxizität.

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit können Dosisanpassungen erforderlich werden. Falls eine Dosisreduktion erforderlich wird, sollte die Dosis von Lorlatinib stufenweise auf 75 mg (erste Dosisreduktion) bzw. 50 mg (zweite Dosisreduktion) reduziert werden. Falls der Patient die orale Dosis von 50 mg einmal täglich nicht verträgt, sollte Lorlatinib endgültig abgesetzt werden.

Leitlinien für Dosisanpassungen und die Behandlung spezifischer Nebenwirkungen finden sich in Tabelle 1-17.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Für Lorlatinib empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

| Nebenwirkung ^a | Lorlatinib-Dosierung |
|---|--|
| Hypercholesterinämie oder Hypertriglyceridämie | |
| Leichte Hypercholesterinämie <u>ODER</u> Mäßige Hypercholesterinämie <u>ODER</u> Leichte Hypertriglyceridämie <u>ODER</u> Mäßige Hypertriglyceridämie | <ul style="list-style-type: none"> • Einleiten oder Anpassen einer lipidsenkenden Therapie^b gemäß der entsprechenden Fachinformation; Behandlung mit Lorlatinib bei gleicher Dosis fortsetzen. |
| Schwere Hypercholesterinämie <u>ODER</u> Schwere Hypertriglyceridämie | <ul style="list-style-type: none"> • Einleiten einer lipidsenkenden Therapie^b; bei bereits bestehender lipidsenkender Therapie eine Dosiserhöhung der Therapie^b gemäß der entsprechenden Fachinformation oder Umstellung auf eine andere lipidsenkende Therapie^b. Behandlung mit Lorlatinib ohne Unterbrechung bei gleicher Dosis fortsetzen. |
| Lebensbedrohende Hypercholesterinämie <u>ODER</u> Lebensbedrohende Hypertriglyceridämie | <ul style="list-style-type: none"> • Einleiten einer lipidsenkenden Therapie^b oder Dosiserhöhung der bestehenden Therapie^b gemäß der entsprechenden Fachinformation oder Umstellung auf eine andere lipidsenkende Therapie^b. Aussetzen von Lorlatinib bis zum Abklingen der Hypercholesterinämie und/ oder Hypertriglyceridämie auf einen leichten oder mäßigen Schweregrad. • Wiederaufnahme derselben Dosis von Lorlatinib bei maximierter lipidsenkender Therapie^b gemäß der entsprechenden Fachinformation. • Bei erneutem Auftreten schwerer Hypercholesterinämie und/ oder Hypertriglyceridämie trotz maximaler lipidsenkender Therapie^b gemäß der entsprechenden Fachinformation; Verringerung der Lorlatinib-Dosierung um 1 Stufe. |
| Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (Veränderungen von Wahrnehmung, Stimmung oder Sprache) | |
| Grad 2: Mäßig <u>ODER</u> Grad 3: Schwer | <ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Lorlatinib bis zum Rückgang der Toxizität auf Grad 1 oder darunter. Anschließend Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung. |
| Grad 4: Lebensbedrohend/ Sofortmaßnahmen indiziert | <ul style="list-style-type: none"> • Lorlatinib endgültig absetzen. |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Nebenwirkung ^a | Lorlatinib-Dosierung |
|---|--|
| Erhöhter Lipase-/ Amylasewert | |
| Grad 3: Schwer <u>ODER</u> Grad 4: Lebensbedrohend/ Sofortmaßnahmen indiziert | <ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Lorlatinib bis zum Rückgang der Lipase- / Amylasewerte auf die Ausgangswerte. Anschließend Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung. |
| Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis | |
| Grad 1: Leicht <u>ODER</u> Grad 2: Mäßig | <ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Lorlatinib bis zum Rückgang der Symptome auf den Ausgangswert sowie Erwägen einer Kortikosteroidtherapie. Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung. • Endgültiges Absetzen von Lorlatinib bei erneutem Auftreten von ILD/ Pneumonitis oder einer ausbleibenden Erholung trotz Steroidbehandlung und 6-wöchiger Unterbrechung der Lorlatinib-Therapie. |
| Grad 3: Schwer <u>ODER</u> Grad 4: Lebensbedrohend/ Sofortmaßnahmen indiziert | <ul style="list-style-type: none"> • Lorlatinib endgültig absetzen. |
| PR-Intervallverlängerung/ atrioventrikulärer Block (AV-Block) | |
| AV-Block ersten Grads: Asymptomatisch | <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Lorlatinib ohne Unterbrechung bei gleicher Dosis fortsetzen. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und ein möglicherweise unausgeglichene Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Überwachung von EKG/ Symptomen, die potenziell eng mit einem AV-Block zusammenhängen. |
| AV-Block ersten Grads: Symptomatisch | <ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichene Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Enge Überwachung von EKG/ Symptomen, die potenziell mit einem AV-Block zusammenhängen. Bei Abklingen der Symptome Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosis. |
| AV-Block zweiten Grads: Asymptomatisch | <ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichene Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Enge Überwachung von EKG/ Symptomen, die potenziell mit einem AV-Block zusammenhängen. Wenn ein nachfolgendes EKG keinen |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Nebenwirkung ^a | Lorlatinib-Dosierung |
|--|--|
| | AV-Block zweiten Grads zeigt, die Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosis wieder aufnehmen. |
| AV-Block zweiten Grads: Symptomatisch | <ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichene Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Bei dem Patienten sollte eine Herzbeobachtung und -überwachung erfolgen. Bei anhaltendem symptomatischen AV-Block Implantation eines Herzschrittmachers erwägen. Wenn die Symptome und der AV-Block zweiten Grads zurückgehen oder eine Erholung bis zu einem asymptomatischen AV-Block ersten Grads eintritt, die Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosis wieder aufnehmen. |
| Vollständiger AV-Block | <ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichene Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Bei dem Patienten sollte eine Herzbeobachtung und -überwachung erfolgen. Bei schweren mit dem AV-Block assoziierten Symptomen kann die Implantation eines Herzschrittmachers angezeigt sein. Geht der AV-Block nicht zurück, kann die Implantation eines Herzschrittmachers in Betracht gezogen werden. • Wird ein Herzschrittmacher implantiert, die Behandlung mit Lorlatinib bei voller Dosierung fortsetzen. Wird kein Herzschrittmacher implantiert, kann die Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosis wieder aufgenommen werden, sofern die Symptome zurückgehen und das PR-Intervall weniger als 200 ms beträgt. |
| Andere Nebenwirkungen | |
| Grad 1: Leicht <u>ODER</u> Grad 2: Mäßig | <ul style="list-style-type: none"> • Je nach klinischer Indikation unveränderte Dosis in Betracht ziehen oder die Dosis um 1 Stufe verringern. |
| Ab Grad 3: Schwer | <ul style="list-style-type: none"> • Lorlatinib bis zum Rückgang auf Grad 2 oder den Ausgangswert aussetzen. Anschließend Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung. |
| <p>^a Die Schweregrad-Einteilungen entsprechen den CTCAE-Klassifizierungen des NCI.</p> <p>^b Mögliche lipidsenkende Therapien: HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, Nikotinsäure, Fibratsäurederivate oder Ethylester von Omega-3-Fettsäuren.</p> <p>AV-Block: Atrioventrikulärer Block; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; EKG: Elektrokardiogramm; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; NCI: <i>National Cancer Institute</i>; ULN: obere Normgrenze (<i>Upper Limit of Normal</i>).</p> | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gegenanzeigen für die Anwendung bestehen bei Überempfindlichkeit gegen Lorlatinib oder einen der sonstigen Bestandteile und die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4/5-Induktoren.

Im Abschnitt 4.4 der Fachinformation sind folgende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt:

- Hyperlipidämie
- Auswirkungen auf das Zentralnervensystem
- Atrioventrikulärer Block
- Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)
- Erhöhte Lipase- und Amylasewerte
- Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis
- Arzneimittel mit Metabolisierung über das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4/5 (CYP3A4/5)

Sonstige Wechselwirkungen

- Lactose
- Natrium

Die Anwendung von Lorlatinib während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Lorlatinib nicht schwanger zu werden. Lorlatinib kann bei Verabreichung an Schwangere dem Fötus schaden. Die männliche Fertilität kann während der Behandlung mit Lorlatinib beeinträchtigt sein. Es ist nicht bekannt, ob Lorlatinib die weibliche Fertilität beeinträchtigt.

Für die Anwendung bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren und älteren Patienten (≥ 65 Jahre) liegen keine Daten vor.