

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lorlatinib (Lorviqua[®])

PFIZER PHARMA GmbH

Als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhaber

Pfizer Europe MA EEIG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 23.02.2022

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.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-12: Allgemein empfohlene Dosisanpassung bei Nebenwirkungen für Lorlatinib...	30
Tabelle 1-13: Für Lorlatinib empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	30

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1. Forest Plot Wahrscheinlichkeit und Ausmaß Zusatznutzen der Wirksamkeit – Ergebnisse aus indirektem Vergleich	16
Abbildung 1-2. Forest Plot Wahrscheinlichkeit und Ausmaß Zusatznutzen der Verträglichkeit – Ergebnisse aus indirektem Vergleich.....	16
Abbildung 1-3. Forest Plot Zusatznutzen UE auf SOC/ PT-Ebene – Ergebnisse aus indirektem Vergleich.....	19

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the curve)
AV	atrioventrikulär
bzw.	beziehungsweise
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DBD	diastolischer Blutdruck
dl	Deziliter
EEIG	Europäische wirtschaftliche Interessenvereinigung (European Economic Interest Grouping)
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HMG CoA	Hydroxy 3 Methylglutaryl-Coenzym A
HR	Hazard Ratio
IC-ORR	Intrakranielle objektive Ansprechrage
IC-TTP	Zeit bis zur intrakraniellen Progression
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mg	Milligramm
mmol	Millimol
NCI	National Cancer Institute
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben
P-gp	P-Glykoprotein
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcome)
SBD	systolischer Blutdruck
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren
UE	Unerwartetes Ereignis
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
ULN	obere Normgrenze (Upper limit of normal)
QLQ-C30	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire- Core 30)
QLQ-LC13	Standardisiertes Instrument zur Messung der lungenkrebspezifischen Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Core 13)
ZNS	Zentralnervensystem
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 1-2) 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:	Linkstraße 10 10785 Berlin
EEIG: Europäische wirtschaftliche Interessenvereinigung (European Economic Interest Grouping); GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung	

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Boulevard de la Plaine 17 1050 Brüssel, Belgien
EEIG: Europäische wirtschaftliche Interessenvereinigung (European Economic Interest Grouping)	

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lorlatinib
Handelsname:	Lorviqua®
ATC-Code:	L01ED05
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41896
Pharmazentralnummer (PZN)	14218553 (Außer Handel, keine Vermarktung in Deutschland) 14218582 15993685
ICD-10-GM-Code	C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge

Alpha-ID	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
	I102593 Bösartige Neubildung einer Bronchiole
	I102594 Bronchiogene bösartige Neubildung
	I102595 Bösartige Neubildung eines Bronchus
	I104492 Tracheobronchiale bösartige Neubildung
	I104855 Subpleurale bösartige Neubildung
	I104907 Pulmonale bösartige Neubildung
	I105741 Bösartige Neubildung der Lingula pulmonis sinistri
	I105742 Bösartige Neubildung des Lobus superior pulmonis
	I105743 Bösartige Neubildung des Lobus venae azygos
	I105744 Bösartige Neubildung des Lobus lingualis pulmonis
	I105745 Bösartige Neubildung des Lobus medius pulmonis
	I105746 Bösartige Neubildung des Lobus inferior pulmonis
	I105747 Bösartige Neubildung der Lunge
	I106680 Bösartige Neubildung des Hilus pulmonis
	I109558 Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
	I110813 Plattenepithelkarzinom der Bronchien
	I111139 Bronchuskarzinom
	I111154 Karzinom des Lungenoberlappens
	I111155 Karzinom des Oberlappenbronchus
	I116362 Bronchialkarzinom des Hauptbronchus
	I116363 Bronchialkarzinom des Mittellappens
	I116392 Mehrere Teilbereiche überlappendes Bronchialkarzinom
	I116421 Narbenkarzinom der Lunge
	I116422 Teerkrebs der Lunge
	I116690 NSCLC [Non small cell lung cancer]
	I116693 Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
	I16099 Alveolarzellkarzinom
	I17811 Plattenepithelkarzinom der Lunge
	I17812 Adenokarzinom der Lunge
	I17813 Lungenkrebs
	I22628 Bronchialkarzinom
	I22630 Bronchuskrebs
	I24288 Lungenkarzinom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>I24593 Bösartige Neubildung des Hauptbronchus I24594 Krebs des Hauptbronchus I24595 Karzinom des Hauptbronchus I25479 Bronchialkarzinom des Unterlappens I25480 Bronchialkarzinom des Oberlappens I30009 Lungenkarzinom des Oberlappens I30010 Pancoast-Tumor I30011 Bösartige Neubildung des Lungenoberlappens I30012 Lungenkrebs des Oberlappens I30013 Bösartige Neubildung des Lungenmittellappens I30014 Lungenkrebs des Mittellappens I30015 Lungenkarzinom des Mittellappens I30019 Bösartige Neubildung des Lungenunterlappens I30020 Lungenkrebs des Unterlappens I30021 Lungenkarzinom des Unterlappens I30022 Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend I30023 Bronchiolo-alveoläres Adenokarzinom I30024 Malignom der Bronchien und der Lunge I30025 Bronchoalveoläres Adenokarzinom I67012 Bronchioläres Adenokarzinom I67014 Alveoläres Adenokarzinom I74251 Alveoläres Karzinom I74254 Bronchioläres Karzinom I74342 Bronchiolo-alveoläres Karzinom I81923 Pancoast-Syndrom I84703 Bösartige Neubildung der Carina tracheae I84952 Bösartige Neubildung des Lungenhilus</p>
<p>Alpha-ID: Identifikationsnummer für Diagnosen; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PZN: Pharmazentralnummer</p>	

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Lorviqua [®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.	27.01.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Lorviqua® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach: <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
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitoren	

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Alectinib oder <u>Brigatinib</u>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer

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

Das erste Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in der Indikation fand am 28. Juni 2017 statt. Zu diesem Zeitpunkt wurde Crizotinib als zVT festgelegt. Am 24. Juli 2019 fand eine Neubewertung des Unterausschusses Arzneimittel des G-BA statt, in der beschlossen wurde, dass sich die zVT für Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC zur Erstlinienbehandlung geändert hat und nun „Crizotinib *oder* Alectinib“ umfasste. Am 09. Juli 2021 fand ein weiteres Beratungsgespräch mit dem G-BA statt, in dessen Rahmen die zVT erneut angepasst wurde und Alectinib oder Brigatinib als zVT für Lorlatinib als Monotherapie angesetzt wurde, wodurch die randomisierte kontrollierte pivotale Zulassungsstudie (CROWN-Studie, Lorlatinib vs. Crizotinib) nicht mehr die durch den G-BA festgelegte zVT abbildet.

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)

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lorlatinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Lorlatinib mit der zVT Brigatinib über den Brückenkomparator Crizotinib. Dafür werden die Ergebnisse der CROWN-Studie (Lorlatinib vs. Crizotinib) und die der ALTA-1L-Studie (Brigatinib vs. Crizotinib) verwendet. Die Beurteilung fand in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit anhand der folgenden Endpunkte statt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (*overall survival, OS*)

- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival, PFS*)
 - intrakranielles Tumoransprechen (Intrakranielle objektive Ansprechrates [intracranial objective response rate, IC-ORR])
 - Zeit bis zur intrakraniellen Progression (*intracranial time to progression, IC-TTP*)
 - Bewertung der krankheitsbedingten Symptomatik anhand der Symptomskalen des *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire- Core 30 (QLQ-C30)*
 - Bewertung der lungenkrebspezifischen Symptomatik anhand des *EORTC Quality of Life Questionnaire Lung Cancer- Core 30 (QLQ-LC13)*

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30
- Verträglichkeit
 - Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads
 - Gesamtrate
 - Häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
 - Leichte bis moderate UE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Grad <3)
 - schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
 - Gesamtrate
 - Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
 - schwerwiegende UE (SUE)
 - Gesamtrate
 - Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
 - UE, die zum Therapieabbruch führten
 - Gesamtrate
 - Darstellung nach SOC und PT

Im Folgenden sind Grafiken der Effektschätzer der indirekten Vergleiche aller oben genannten Endpunkte dargestellt. Detaillierte Darstellungen einzelner UE auf Systemorganklassen- und Preferred Term-Ebene können Modul 4 entnommen werden.

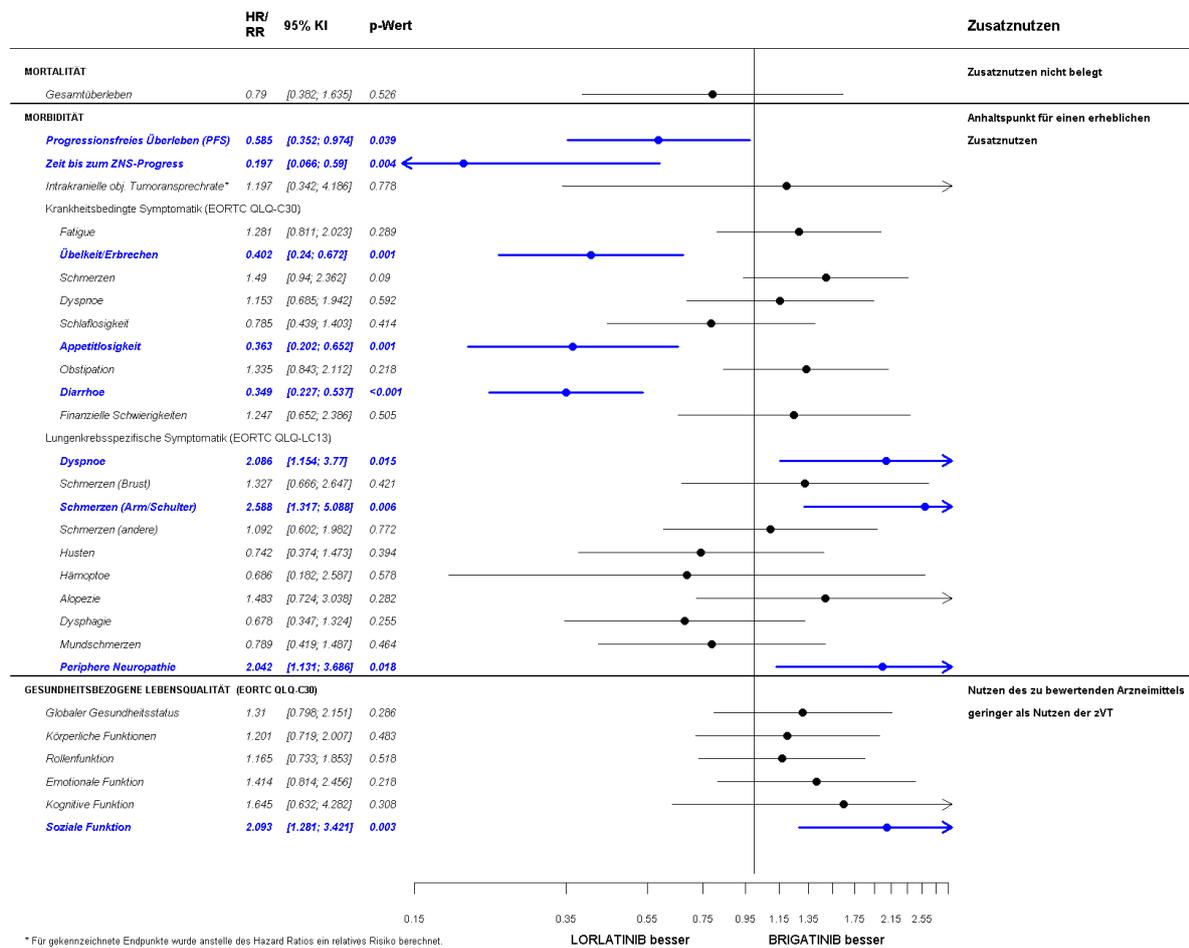


Abbildung 1-1. Forest Plot Wahrscheinlichkeit und Ausmaß Zusatznutzen der Wirksamkeit – Ergebnisse aus indirektem Vergleich

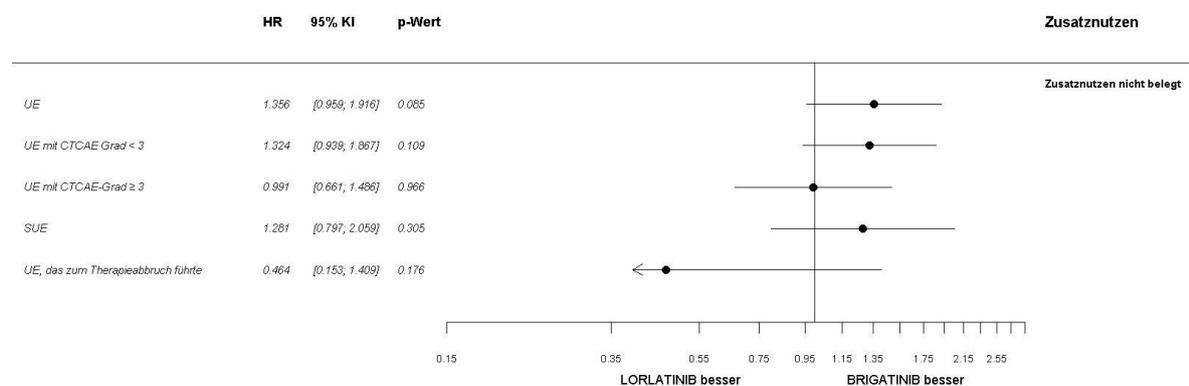
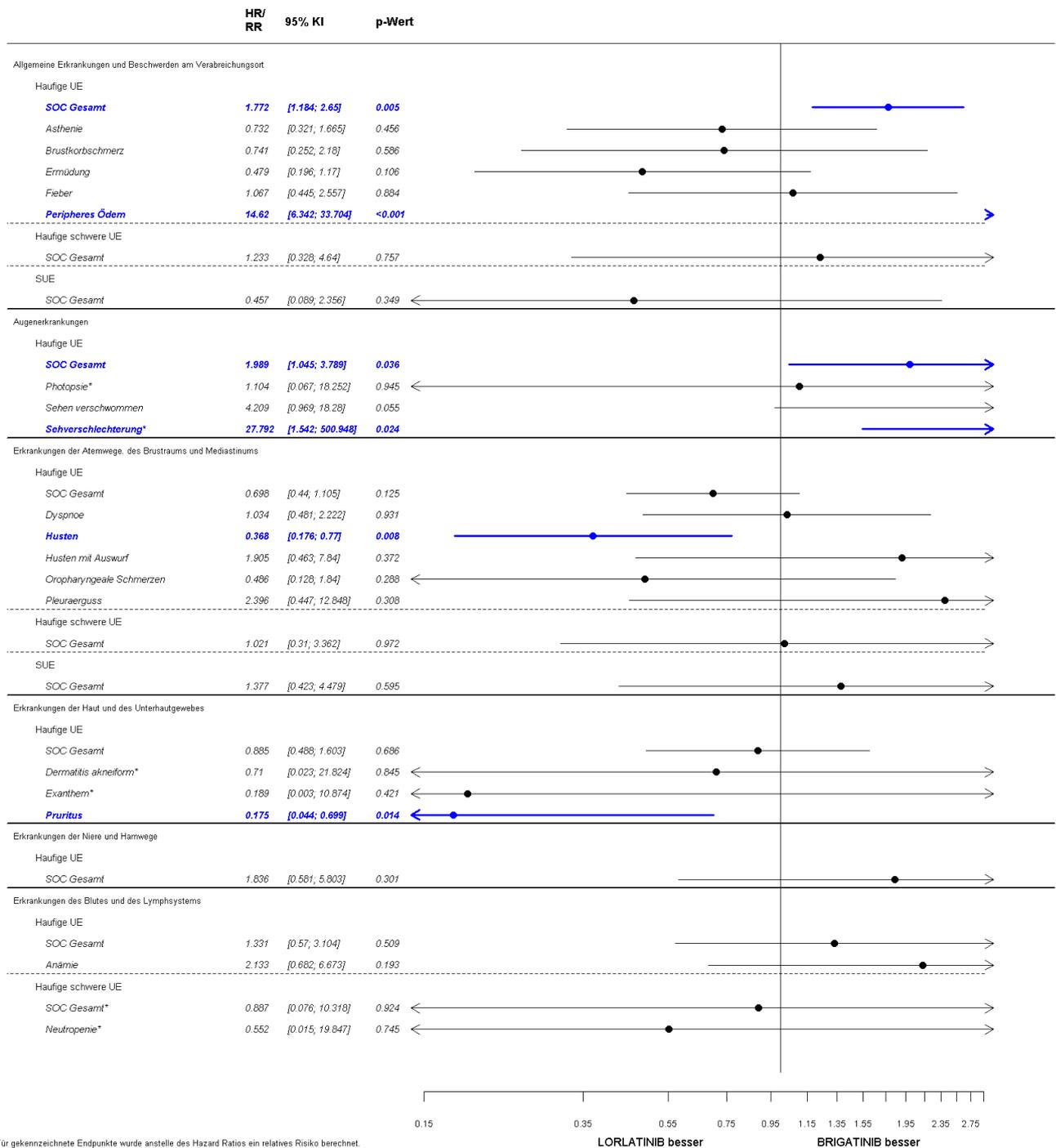
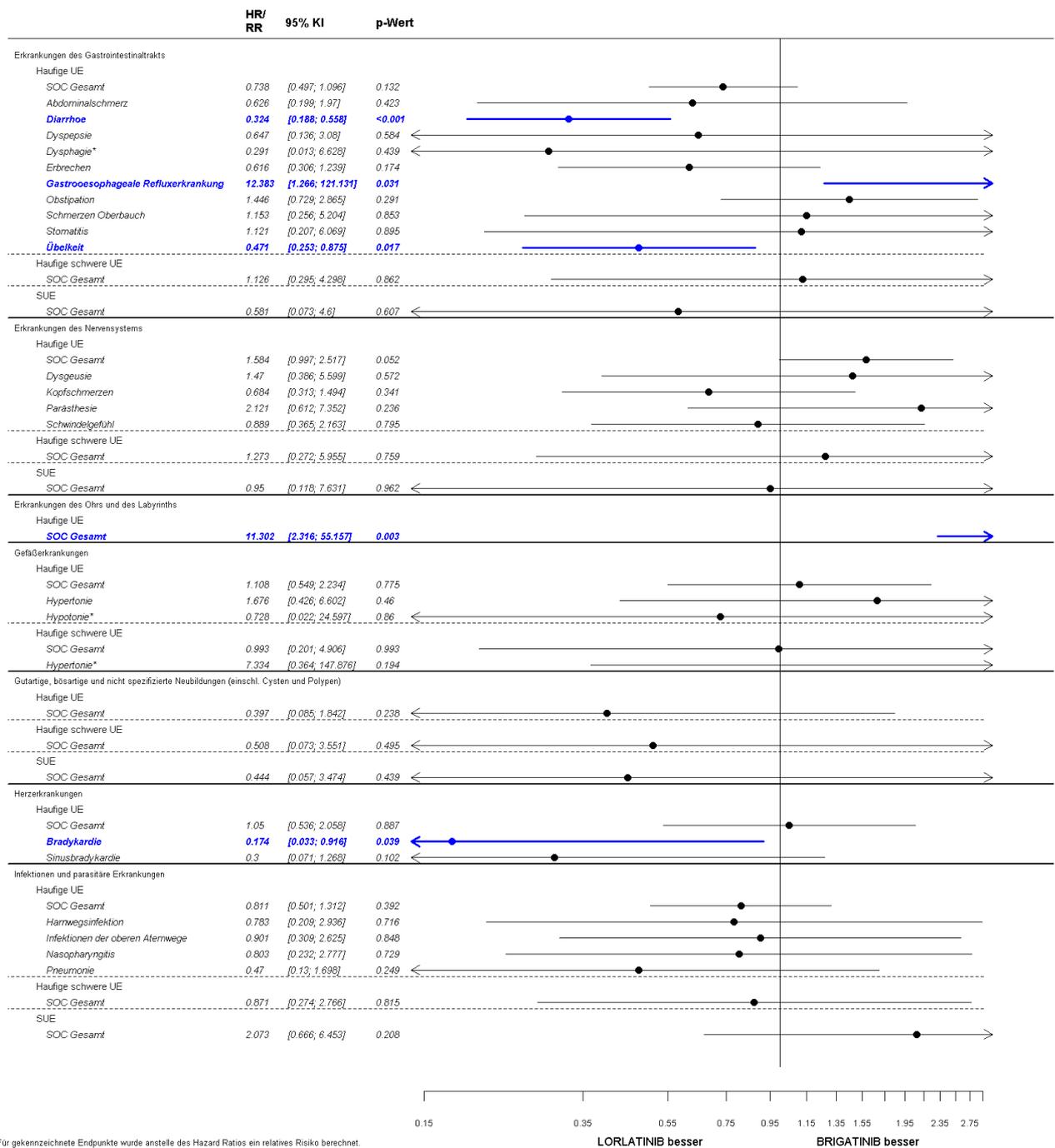


Abbildung 1-2. Forest Plot Wahrscheinlichkeit und Ausmaß Zusatznutzen der Verträglichkeit – Ergebnisse aus indirektem Vergleich



* Für gekennzeichnete Endpunkte wurde anstelle des Hazard Ratios ein relatives Risiko berechnet.



* Für gekennzeichnete Endpunkte wurde anstelle des Hazard Ratios ein relatives Risiko berechnet.

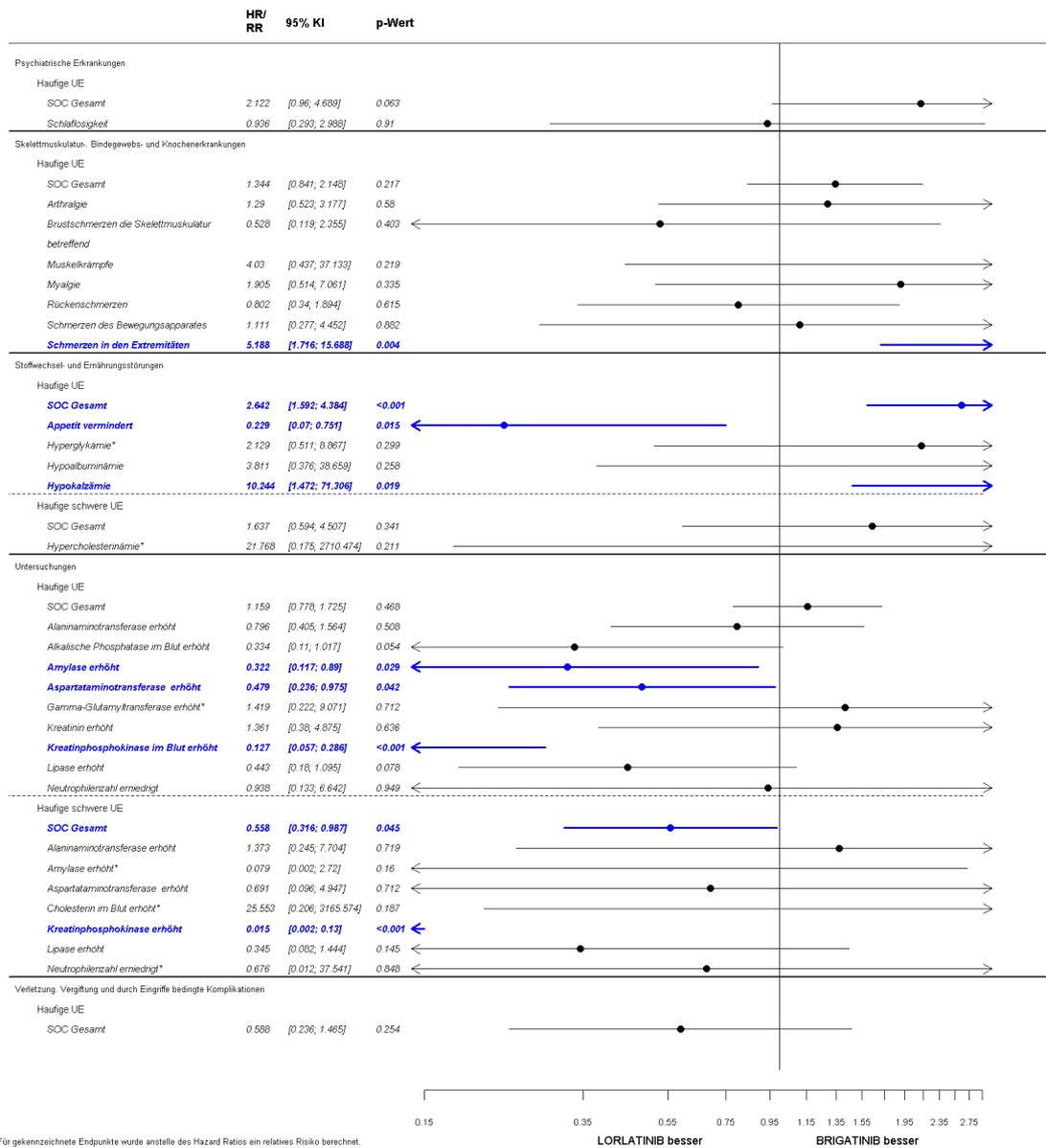


Abbildung 1-3. Forest Plot Zusatznutzen UE auf SOC/ PT-Ebene – Ergebnisse aus indirektem Vergleich

Geben Sie in Tabelle 1-7 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer		

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 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 Ergebnissicherheit des Vergleichs wird mit einem Anhaltspunkt angegeben, da die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lorlatinib gegenüber der zVT Brigatinib auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher bewertet wurde.

Mortalität

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen einen numerischen, jedoch statistisch nicht signifikanten Vorteil von Lorlatinib für den Endpunkt Gesamtüberleben (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,790 [0,382; 1,635]; 0,526).

Insgesamt ist für den Endpunkt Mortalität, gemessen anhand des OS, **der Zusatznutzen durch die präsentierten Ergebnisse nicht belegt**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für das PFS konnte unter Lorlatinib gegenüber Brigatinib eine statistisch signifikante Verlängerung nachgewiesen werden (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,585 [0,352; 0,974]; 0,039). Das Risiko, im Verlauf der Erkrankung eine Progression zu erleiden oder zu sterben, war demnach

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

unter Lorlatinib um ca. 41 % niedriger als unter Brigatinib. Das PFS ist sowohl für Patienten als auch für die behandelnden Ärzte ein wichtiges Entscheidungskriterium bei der Wahl der Therapie, darüber hinaus geht ein verlängertes PFS mit einer Stabilisierung der Erkrankung bei gleichzeitiger Vermeidung von relevanten Nebenwirkungen durch Folgetherapien einher.

Für den Endpunkt PFS ist ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen festzuhalten.

Intrakranielles Tumorsprechen

Bezüglich der intrakraniellen Tumorsprechrates ergibt der indirekte Vergleich zwischen Lorlatinib und der vom G-BA festgelegten zVT Brigatinib keinen statistisch signifikanten Unterschied. Beide Präparate weisen eine sehr gute intrakranielle Tumorsprechrates gegenüber Crizotinib auf, wobei die gute Durchdringung der Blut-Hirn-Schranke unter Lorlatinib dazu beiträgt, dass mehr Patienten (70,6 %) ein vollständiges Ansprechen erreichen als unter Brigatinib (27,8 %). ZNS-Metastasen können schwerwiegende und sehr belastende Symptome verursachen (z.B. kognitive Einschränkungen, Übelkeit, Erbrechen, neurologische Funktionsstörungen). Diese stellen einen massiven Eingriff in das alltägliche Leben der Patienten sowie deren Umfeld dar. Außerdem sind ZNS-Metastasen mit einer schlechten Prognose verbunden und müssen häufig mit Ganzhirnbestrahlung behandelt werden, teils mit irreversiblen Schäden. Dies gilt es gerade in Hinblick auf das jüngere Alter der Patienten zu vermeiden.

Für den Endpunkt intrakranielles Ansprechen wird kein Zusatznutzen beansprucht.

Zeit bis zur intrakraniellen Progression

Die gute intrakranielle Wirksamkeit von Lorlatinib spiegelt sich auch im Endpunkt Zeit bis zur intrakraniellen Progression wider. Der indirekte Vergleich zeigt in diesem Endpunkt eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum IC-TTP (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,197 [0,066; 0,590]; 0,004) unter Lorlatinib gegenüber der zVT Brigatinib. Wie oben beschrieben können ZNS-Metastasen schwerwiegende und sehr belastende Symptome verursachen (z. B. kognitive Einschränkungen, Übelkeit, Erbrechen, neurologische Funktionsstörungen). Diese stellen einen massiven Eingriff in das alltägliche Leben der Patienten sowie deren Umfeld dar. Außerdem sind ZNS-Metastasen mit einer schlechten Prognose verbunden und müssen häufig mit Ganzhirnbestrahlung behandelt werden, teils mit irreversiblen Schäden. Dies gilt es in Hinblick auf das vergleichsweise junge Alter von ALK-positiven NSCLC Patienten zu vermeiden.

Aufgrund der daraus resultierenden herausragenden Bedeutung des Endpunktes für den Patienten sowie des deutlichen Vorteils von Lorlatinib gegenüber der zVT ist für die Zeit bis zur intrakraniellen Progression ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen festzuhalten.

Krankheitsbezogene und lungenkrebspezifische Symptomatik

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen, dass die Zeit bis zur Verschlechterung (mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz) in 3 der 9 Symptome statistisch signifikant länger zugunsten von Lorlatinib gegenüber Brigatinib ist. Dazu zählen die Symptome Übelkeit/ Erbrechen, Appetitlosigkeit und Diarrhoe.

Um die lungenkrebspezifische Symptomatik abzubilden, wurde der EORTC QLQ-LC13 eingesetzt. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen, dass für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung in 3 Skalen des EORTC QLQ-LC13 ein Nachteil von Lorlatinib gegenüber Brigatinib vorliegt. Diese drei Skalen sind Dyspnoe, Schmerzen im Arm oder der Schulter sowie periphere Neuropathie. Die Analysen der anderen Skalen ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Der in der lungenkrebspezifischen Symptomatik beobachtete Nachteil von Lorlatinib gegenüber Brigatinib wird durch den erkennbaren erheblichen Zusatznutzen für krankheitsbezogene Symptome anhand des EORTC QLQ-C30 aufgewogen.

In der Gesamtschau der Endpunkte **PFS, intrakranielles Ansprechen, Zeit bis zur intrakraniellen Progression**, sowie **krankheitsbezogene und lungenkrebspezifische Symptomatik** wird **für diese Morbiditätsendpunkte ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in 4 der 5 Funktionsskalen kein statistisch signifikanter Unterschied für die Zeit bis zur Verschlechterung zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib. Lediglich in der Funktionsskala soziale Funktion liegt ein statistisch signifikanter Nachteil von Lorlatinib vor.

In der Gesamtschau wird **für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß QLQ-C30 ein geringerer Nutzen** von Lorlatinib im Vergleich zur zVT abgeleitet.

Verträglichkeit

Der indirekte Vergleich für die Verträglichkeitsendpunkte UE, SUE, UE mit CTCAE-Grad < 3, UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib. Die Verträglichkeitsprofile der beiden Medikamente sind für die Gesamtraten entsprechend gut vergleichbar. Ein numerischer Vorteil von Lorlatinib gegenüber Brigatinib, wenn auch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

statistisch nicht signifikant, liegt bei den Gesamtraten für UE vor, die zum Therapieabbruch führten.

Im Hinblick auf spezifische UE sind für Lorlatinib bei gastrointestinalen UE, Husten und Juckreiz Vorteile gegenüber der zVT Brigatinib sichtbar, während bei Ödemen und leichten Erkrankungen der Augen und des Labyrinths ein Nachteil beobachtet wurde. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass Nachteile bezüglich Gewichtszunahme, Neuropathie und bei Gedächtnisstörungen bestehen.

Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass für Lorlatinib ein sehr unterschiedliches, aber nicht eindeutig besseres oder schlechteres Sicherheitsprofil im Vergleich zu Brigatinib vorliegt. In der Gesamtschau wird **für den Endpunkt Verträglichkeit kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens

Die Behandlung der Patienten mit Lorlatinib erzielte nachhaltige und gegenüber der zVT große Verbesserungen des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA durch eine **Verlängerung des PFS und der Zeit bis zu einer intrakraniellen Progression**. Insbesondere die Ergebnisse bei der intrakraniellen Progression unterstreichen, die durch Lorlatinib im Vergleich zu anderen ALK-Inhibitoren verbesserte Durchdringung der Blut-Hirn-Schranke und die damit einhergehende erhöhte Wirksamkeit bezogen auf die Behandlung von Hirnmetastasen. Es bestehen erkennbare Vorteile bezogen auf die erkrankungsbezogenen Symptome, sowie Nachteile im Hinblick auf die lungenkrebspezifische Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Ergebnisse der patientenberichteten Symptomatik decken sich hierbei mit den Ergebnissen der Verträglichkeit. In der Summe zeigte sich ein zwar deutlich unterschiedliches, jedoch nicht eindeutig besseres oder schlechteres Sicherheitsprofil von Lorlatinib im Vergleich zur zVT Brigatinib.

In der Gesamtabwägung ergibt sich für Lorlatinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Unter Behandlung mit Lorlatinib erfuhren die Patienten insbesondere eine deutliche Verlängerung der Zeit bis zu einer intrakraniellen Progression und somit einer Verzögerung langfristiger, irreversibler Einschränkungen der Lebensqualität.

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 wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. Zur Diagnosestellung werden neben einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung auch Laboruntersuchungen durchgeführt. Darüber hinaus kommen Röntgenaufnahmen und Thorax-Computertomographien bzw. Thorax-Magnetresonanztomographien sowie Bronchoskopien mit Biopsie zum Einsatz. Die Erstdiagnose erfolgt bei den meisten Patienten erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, in welchem das mediane Überleben sowie das relative 5-Jahres Überleben sehr gering sind. In den fortgeschrittenen Stadien (gemäß UICC) des NSCLC liegen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten bei 19,2 % im UICC-Stadium III bzw. bei 7,5 % UICC-Stadium IV. Vergleichbare register-basierte, Stadien übergreifende Überlebensraten speziell für das ALK-positive NSCLC existieren nicht. Allerdings kann insgesamt von höheren Überlebensraten im Vergleich zum allgemeinen Lungenkarzinom ausgegangen werden, v. a. durch den Einsatz von ALK-Inhibitoren. Die Datenlage zu 5-Jahres-Überlebensraten unter Behandlung mit ALK-TKI ist aufgrund der verhältnismäßig jungen Neuzulassungen noch unvollständig, je nach Therapie werden Raten von 36-64 % in Studien berichtet.

Eine rasche Progression der Erkrankung ist ebenso zu beobachten wie das Auftreten schwer zu behandelnder Resistenzmutationen. Die Population mit ALK-positivem NSCLC ist im Vergleich zur ALK-negativen Population tendenziell jünger, sowie Nicht- oder Gelegenheitsraucher. Die Behandlung des Karzinoms erfolgt in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium und wird bei Patienten im frühen bzw. weniger fortgeschrittenen Stadium mit einem kurativen Ansatz behandelt. Bei Betroffenen mit einer fortgeschrittenen bzw. metastasierten Erkrankung ist meist keine kurative Therapie mehr möglich, weshalb hier Lebensverlängerung, Symptomkontrolle und Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund stehen. Besonders negative Auswirkungen auf die Lebensqualität haben ZNS-Metastasen, die bei 25-40 % der Patienten bereits bei Diagnosestellung vorliegen und im Krankheitsverlauf auf bis zu 70 % ansteigen.

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)

Lorlatinib weist aufgrund der hohen Verfügbarkeit im ZNS sowohl bei vorbehandelten als auch bei therapienaiven Patienten eine hohe Wirksamkeit gegenüber zerebralen Metastasen auf. Hierbei zeigt sich unter der Gabe von Lorlatinib ein geringes Auftreten von ZNS-Metastasen, bei Patienten, die auch zuvor keine Metastasen aufgewiesen haben. Es zeigt sich jedoch auch ein hoher Anteil der Erstlinien-behandelten mit einer Komplettremission bereits vorliegender ZNS-Metastasen. Somit profitieren sowohl Menschen mit als auch ohne ZNS-Metastasen bei Therapiebeginn von Lorlatinib. Der Einsatz in der Erstlinie kann auch mit der guten Wirksamkeit von Lorlatinib bei singulären ALK-Resistenzmutationen begründet werden: Im Tumor können prä-existierende Subklone mit derartigen Mutationen vorkommen, die durch Lorlatinib eliminiert würden. Durch die Verhinderung der Vermehrung (bzw. Entstehung) solcher resistenten Tumorzellpopulationen unter Lorlatinib ist vermutlich auch die Entstehung sog. Compound-Mutationen als Resistenzmechanismus im Therapieverlauf unwahrscheinlicher. Des Weiteren spricht eine geringe Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen für die Anwendung.

Zusammenfassend stellt Lorlatinib eine hochwirksame, zielgerichtete Therapie zur Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC dar, mit der ein langes Gesamt- sowie progressionsfreies Überleben als auch ein effektives Aufhalten der Krankheitsprogression und Symptomkontrolle bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität erzielt werden kann. Darüber hinaus stellt Lorlatinib eine potenziell präventive Behandlungsoption gegenüber ZNS-Metastasen dar, mit der möglicherweise sogar das Auftreten von bestimmten Resistenzmutationen im ALK-Gen verzögert werden kann. Mit dem Einsatz von Lorlatinib in der Erstlinientherapie kann wesentlich zur Deckung des bestehenden hohen therapeutischen Bedarfs des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC beigetragen werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: 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-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	321-870
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 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)

Tabelle 1-9: 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-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen	321-870
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer				

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 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	62.076,04 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALK: Anaplastisch Lymphomkinase; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Alectinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	73.482,97 €
A	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Brigatinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.	73.912,63 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 ALK: Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer

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 Risikomanagement-Plan (RMP) von Lorlatinib beschrieben. Die nachfolgenden Informationen wurden der aktuellen Fachinformation von Lorlatinib entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung

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

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.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg Lorlatinib oral einmal täglich.

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Lorlatinib sollte bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden.

Verspätete oder vergessene Dosis

Falls eine Dosis von Lorlatinib vergessen wurde, sollte sie nachgeholt werden, sobald der Patient dies bemerkt. Falls die nächste Dosis in weniger als 4 Stunden fällig ist, sollte der Patient die vergessene Dosis nicht mehr einnehmen. Es darf keine doppelte Dosis zur selben Zeit eingenommen werden, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Dosisanpassungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisreduktion erforderlich werden. Die Stufen der Dosisreduktion für Lorlatinib werden nachfolgend zusammengefasst:

Tabelle 1-12: Allgemein empfohlene Dosisanpassung bei Nebenwirkungen für Lorlatinib

Dosisstufe	Dosis (einmal täglich)
Empfohlene Anfangsdosis	100 mg
Erste Dosisreduktion	75 mg
Zweite Dosisreduktion	50 mg

Falls der Patient die orale Dosis von 50 mg einmal täglich nicht verträgt, sollte Lorlatinib endgültig abgesetzt werden.

Die empfohlenen Dosisanpassungen für Toxizitäten und Patienten, bei denen ein atrioventrikulärer (AV-) Block auftritt, werden in

Tabelle 1-13 aufgeführt.

Tabelle 1-13: Für Lorlatinib empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung ^a	Lorlatinib-Dosierung
Hypercholesterinämie oder Hypertriglyceridämie	
Leichte Hypercholesterinämie (Cholesterinwert zwischen ULN [obere Normgrenze] und 300 mg/dl bzw. zwischen ULN und 7,75 mmol/l) <u>ODER</u> Mäßige Hypercholesterinämie (Cholesterinwert zwischen 301 und 400 mg/dl bzw. 7,76 und 10,34 mmol/l) <u>ODER</u> Leichte Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert zwischen 150 und 300 mg/dl bzw. 1,71 und 3,42 mmol/l) <u>ODER</u>	<ul style="list-style-type: none"> Einleiten oder Anpassen einer lipidsenkenden Therapie^b gemäß der entsprechenden Fachinformation; Behandlung mit Lorlatinib bei gleicher Dosis fortsetzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung ^a	Lorlatinib-Dosierung
Mäßige Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert zwischen 301 und 500 mg/dl bzw. 3,43 und 5,7 mmol/l)	
Schwere Hypercholesterinämie (Cholesterinwert zwischen 401 und 500 mg/dl bzw. 10,35 und 12,92 mmol/l) <u>ODER</u> Schwere Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert zwischen 501 und 1.000 mg/dl bzw. 5,71 und 11,4 mmol/l)	<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.
Lebensbedrohliche Hypercholesterinämie (Cholesterinwert über 500 mg/dl bzw. 12,92 mmol/l) <u>ODER</u> Lebensbedrohliche Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert über 1.000 mg/dl bzw. 11,4 mmol/l)	<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 (ZNS) (einschließlich psychotischer Effekte sowie Veränderungen von Wahrnehmung, Stimmung, mentalem Status 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: Lebensbedrohlich/ Sofortmaßnahmen indiziert	<ul style="list-style-type: none"> • Lorlatinib endgültig absetzen.
Erhöhter Lipase-/ Amylasewert	
Grad 3: Schwer <u>ODER</u> Grad 4: Lebensbedrohlich/ 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung ^a	Lorlatinib-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: Lebensbedrohlich/ 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 einen 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 AV-Block zweiten Grads zeigt, die Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosis wieder aufnehmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung ^a	Lorlatinib-Dosierung
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. Überwachung und Monitoring der Herzfunktion sollte 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. Überwachung und Monitoring der Herzfunktion sollte 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.
Hypertonie	
Grad 3 (SBD über oder gleich 160 mmHg oder DBD über oder gleich 100 mmHg; medizinische Intervention indiziert; mehr als ein Antihypertonikum oder intensivere Therapie als bisher indiziert)	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Lorlatinib bis zum Rückgang der Hypertonie auf Grad 1 oder darunter (SBD unter 140 mmHg und DBD unter 90 mmHg), anschließend Behandlung mit Lorlatinib mit derselben Dosis wieder aufnehmen. • Bei Wiederauftreten einer Hypertonie des Grads 3 Lorlatinib bis zum Rückgang auf Grad 1 oder darunter aussetzen und anschließend mit verringerter Dosis wieder aufnehmen. • Wenn eine ausreichende Kontrolle der Hypertonie bei optimaler medizinischer Versorgung nicht erreicht werden kann, Lorlatinib endgültig absetzen.
Grad 4 (lebensbedrohliche Folgen/ Sofortmaßnahmen indiziert)	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Lorlatinib bis zum Rückgang auf Grad 1 oder darunter, anschließend Behandlung mit verringerter Dosis wieder aufnehmen, oder Lorlatinib endgültig absetzen. • Bei Wiederauftreten einer Hypertonie Grad 4, Lorlatinib endgültig absetzen.
Hyperglykämie	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung ^a	Lorlatinib-Dosierung
Grad 3 <u>ODER</u> Grad 4 (persistierende Hyperglykämie über 250 mg/dl trotz optimaler antihyperglykämischer Therapie)	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Lorlatinib bis Hyperglykämie ausreichend kontrolliert ist, anschließend Behandlung mit Lorlatinib mit der nächst niedrigeren Dosis wieder aufnehmen. • Wenn eine ausreichende Kontrolle der Hyperglykämie bei optimaler medizinischer Versorgung nicht erreicht werden kann, Lorlatinib endgültig absetzen.
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>AV: atrioventrikulärer; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; DBD: diastolischer Blutdruck; dl: Deziliter; EKG: Elektrokardiogramm; HMG--CoA: 3--Hydroxy--3--Methylglutaryl-Coenzym A; l: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol; NCI: <i>National Cancer Institute</i>; SBD: systolischer Blutdruck; ULN: obere Normgrenze (<i>upper limit of normal</i>); ZNS: Zentralnervensystem.</p> <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>	

Starke Cytochrom-P-450 (CYP) 3A4/5-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib mit starken CYP3A4/5-Inhibitoren und Grapefruitsaftprodukten können die Plasmakonzentrationen von Lorlatinib erhöhen. Es sollte eine alternative Begleitmedikation mit einer geringeren CYP3A4/5-Hemmung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Wenn die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4/5-Inhibitors notwendig ist, sollte die Anfangsdosis von 100 mg Lorlatinib einmal täglich auf einmal täglich 75 mg verringert werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2 der Fachinformation). Wird die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4/5-Inhibitors abgesetzt, sollte Lorlatinib mit der vor Beginn der Anwendung des starken CYP3A4/5-Inhibitors verwendeten Dosis und nach einer Auswaschphase des starken CYP3A4/5-Inhibitors von 3 bis 5 Halbwertszeiten fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da für diese Altersgruppe nur in begrenztem Umfang Daten vorliegen, sind keine Dosisempfehlungen für Patienten ab einem Alter von 65 Jahren möglich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (absolute geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]: ≥ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (absolute eGFR < 30 ml/min) wird eine reduzierte Lorlatinib-Dosis empfohlen, z. B. eine Initialdosis von 75 mg oral einmal täglich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Für Nierendialysepatienten liegen keine Daten vor.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für die Anwendung von Lorlatinib bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz liegen keine Daten vor. Daher wird Lorlatinib bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lorlatinib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Lorlatinib ist zur oralen Verabreichung vorgesehen.

Die Patienten sollten angehalten werden, die Lorlatinib-Dosis jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit mit oder ohne Nahrung einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Tabletten sollten im Ganzen geschluckt werden (Tabletten vor der Einnahme nicht kauen, zerdrücken oder öffnen). Zerbrochene, gerissene oder anderweitig beschädigte Tabletten dürfen nicht eingenommen werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Lorlatinib oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4/5-Induktoren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Hyperlipidämie***

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Anwendung von Lorlatinib wird mit einem Anstieg der Serumwerte für Cholesterin und Triglyceride in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die mediane Dauer bis zum Auftreten eines schwerwiegenden Anstiegs der Serumwerte für Cholesterin bzw. Triglyceride beträgt 104 Tage (Spanne: 29 bis 518 Tage) bzw. 120 Tage (Spanne: 15 bis 780 Tage). Die Serumwerte für Cholesterin und Triglyceride sollten vor Beginn der Behandlung mit Lorlatinib, nach 2, 4 und 8 Wochen sowie in regelmäßigen Abständen danach überwacht werden. Gegebenenfalls muss eine Behandlung mit lipidsenkenden Arzneimitteln eingeleitet oder deren Dosis erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Auswirkungen auf das Zentralnervensystem

Bei mit Lorlatinib behandelten Patienten wurden Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) beobachtet. Dazu zählten beispielsweise psychotische Effekte und Veränderungen der kognitiven Funktion, der Stimmung, des mentalen Status oder der Sprache (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patienten, bei denen ZNS-Auswirkungen auftreten, kann eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Atrioventrikulärer Block

Lorlatinib wurde an einer Patientenpopulation untersucht, von der Patienten mit AV-Block zweiten und dritten Grads (sofern nicht durch Herzschrittmacher behoben) oder AV-Block mit einem PR-Intervall von > 220 ms ausgeschlossen waren. Bei Patienten, die Lorlatinib erhielten, wurden Fälle von PR-Intervallverlängerung und AV-Block berichtet (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Vor Beginn der Behandlung mit Lorlatinib und anschließend in monatlichen Abständen sollte eine Elektrokardiogramm (EKG)-Kontrolle erfolgen. Dies gilt in besonderem Maße für Patienten mit prädisponierenden Faktoren für das Auftreten klinisch signifikanter kardialer Ereignisse. Bei Patienten, die einen AV-Block entwickeln, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

Bei mit Lorlatinib behandelten Patienten, deren LVEF zu Studienbeginn und mindestens einmal im Nachuntersuchungszeitraum beurteilt wurde, wurden Fälle von verringerter linksventrikulärer Ejektionsfraktion berichtet. Auf der Grundlage der verfügbaren klinischen Studiendaten ist kein kausaler Zusammenhang zwischen Auswirkungen auf Veränderungen der Kontraktilität des Herzens und Lorlatinib feststellbar. Bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren und Krankheiten mit möglichen Auswirkungen auf die LVEF sollte ein kardiales Monitoring, einschließlich einer Beurteilung der LVEF zu Beginn und während der Behandlung, in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die während der Behandlung relevante kardiologische Anzeichen/ Symptome entwickeln, sollte ein kardiales Monitoring, einschließlich einer Beurteilung der LVEF, in Betracht gezogen werden.

Erhöhte Lipase- und Amylasewerte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Patienten, die Lorlatinib erhielten, traten erhöhte Lipase- und/ oder Amylasewerte auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die mediane Dauer bis zum Auftreten erhöhter Lipase- bzw. Amylasewerte im Serum beträgt 141 Tage (Spanne: 1 bis 1091 Tage) bzw. 138 Tage (Spanne: 1 bis 1112 Tage). Bei mit Lorlatinib behandelten Patienten sollte das Risiko einer Pankreatitis infolge einer begleitenden Hypertriglyceridämie und/ oder eines potenziellen intrinsischen Mechanismus in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Lorlatinib und in regelmäßigen Abständen danach je nach klinischer Indikation auf Lipase- und Amylaseerhöhungen kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis

Es sind schwere oder lebensbedrohliche pulmonale Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Lorlatinib aufgetreten, die auf ILD/ Pneumonitis hinweisen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Alle Patienten mit einer Verschlechterung der Atemwegssymptome, die auf eine ILD/ Pneumonitis hinweist (z. B. Dyspnoe, Husten und Fieber), sollten umgehend auf ILD/ Pneumonitis untersucht werden. Lorlatinib sollte je nach Schweregrad ausgesetzt und/ oder endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hypertonie

Bei mit Lorlatinib behandelten Patienten wurde über Hypertonie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Vor Beginn der Behandlung mit Lorlatinib sollte der Blutdruck gemessen werden. Anschließend sollte der Blutdruck nach 2 Wochen und danach mindestens einmal monatlich während der Behandlung mit Lorlatinib überwacht werden. Je nach Schweregrad sollte Lorlatinib ausgesetzt und die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen oder endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hyperglykämie

Bei mit Lorlatinib behandelten Patienten ist Hyperglykämie aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Vor Beginn der Behandlung mit Lorlatinib sollte die Nüchtern glukose im Serum gemessen und anschließend in regelmäßigen Abständen gemäß nationalen Leitlinien überwacht werden. Je nach Schweregrad sollte Lorlatinib ausgesetzt und die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen oder endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

In einer Studie an gesunden Probanden war die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib und Rifampin, einem starken CYP3A4/5-Induktor, mit einem Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) verbunden, ohne dass der Gesamtwert für Bilirubin und alkalischer Phosphatase anstieg (siehe Abschnitt 4.5 der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4/5-Induktoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation). Leberfunktionstests bei gesunden Probanden, die Lorlatinib in Kombination mit dem moderaten CYP3A4/5-Induktor Modafinil erhielten, zeigten keine klinisch relevanten Veränderungen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib mit CYP3A4/5-Substraten mit enger therapeutischer Breite, u. a. Alfentanil, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, hormonelle Kontrazeptiva, Pimozid, Chinidin, Sirolimus und Tacrolimus, sollte vermieden werden, da die Konzentration dieser Arzneimittel durch Lorlatinib reduziert werden kann (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Fertilität und Schwangerschaft

Während der Behandlung mit Lorlatinib und für einen Zeitraum von mindestens 14 Wochen nach der letzten Dosis müssen männliche Patienten mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter eine zuverlässige Verhütungsmethode (einschließlich eines Kondoms) anwenden und männliche Patienten mit schwangeren Partnern müssen Kondome verwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Die männliche Fertilität kann während der Behandlung mit Lorlatinib beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Vor der Behandlung sollten sich Männer über eine wirksame Erhaltung der Fertilität beraten lassen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Lorlatinib nicht schwanger zu werden. Bei weiblichen Patienten ist während der Behandlung mit Lorlatinib eine hochwirksame Methode zur nichthormonellen Empfängnisverhütung erforderlich, weil Lorlatinib hormonelle Kontrazeptiva wirkungslos machen kann (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6 der Fachinformation). Ist eine hormonelle Verhütungsmethode unvermeidbar, muss in Kombination mit der hormonellen Methode ein Kondom verwendet werden. Die Anwendung einer wirksamen Verhütungsmethode muss für mindestens 35 Tage nach Abschluss der Behandlung fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Es ist nicht bekannt, ob Lorlatinib die weibliche Fertilität beeinträchtigt.

Lactoseintoleranz

Dieses Arzneimittel enthält Lactose als sonstigen Bestandteil. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium über die Nahrung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 25- oder 100-mg-Tablette. Patienten mit natriumarmer Diät sollten darüber informiert werden, dass dieses Arzneimittel nahezu „natriumfrei“ ist

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***Pharmakokinetische Wechselwirkungen***

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Lorlatinib vorwiegend durch CYP3A4 und Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 metabolisiert wird, mit geringen Beiträgen von CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 und UGT1A3.

Wirkung von Arzneimitteln auf Lorlatinib***Cytochrom-P450 (CYP) 3A4/5-Induktoren***

Rifampin, ein starker Induktor von CYP3A4/5, wurde über 12 Tage einmal täglich mit oralen Dosen von 600 mg verabreicht und reduzierte bei gesunden Probanden die mittlere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (*area under the curve*, AUC) von Lorlatinib um 85 % und die C_{\max} um 76 % bei einer oralen 100-mg-Einzeldosis Lorlatinib. Darüber hinaus wurden AST- und ALT-Erhöhungen beobachtet. Die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib mit starken CYP3A4/5-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenytoin und Johanniskraut) kann zu einer Senkung der Plasmakonzentrationen von Lorlatinib führen. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4/5-Induktoren mit Lorlatinib ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation). Bei gesunden Probanden, die eine orale Einzeldosis von 100 mg Lorlatinib in Kombination mit dem moderaten CYP3A4/5-Induktor Modafinil (400 mg einmal täglich über 19 Tage) erhielten, zeigten sich keine klinisch relevanten Veränderungen in den Leberfunktionstestergebnissen. Die gleichzeitige Anwendung von Modafinil hatte keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Lorlatinib.

CYP3A4/5-Inhibitoren

Itraconazol, ein starker CYP3A4/5-Inhibitor, wurde über 5 Tage einmal täglich mit oralen Dosen von 200 mg verabreicht und erhöhte bei gesunden Probanden die mittlere Lorlatinib-AUC um 42 % und die C_{\max} um 24 % bei einer 100-mg-Einzeldosis Lorlatinib. Die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib mit starken CYP3A4/5-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Cobicistat, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Troleandomycin, Voriconazol, Ritonavir, Paritaprevir in Kombination mit Ritonavir und Ombitasvir und/ oder Dasabuvir sowie Ritonavir in Kombination mit Elvitegravir, Indinavir, Lopinavir oder Tipranavir) kann die Plasmakonzentrationen von Lorlatinib erhöhen. Grapefruitprodukte können die Plasmakonzentrationen von Lorlatinib ebenfalls erhöhen und sollten vermieden werden. Es sollte eine alternative Begleitmedikation mit einer geringeren CYP3A4/5-Hemmung in Betracht gezogen werden. Falls die Anwendung eines starken CYP3A4/5-Inhibitors erforderlich ist, wird eine Dosisreduktion von Lorlatinib empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Wirkung von Lorlatinib auf andere Arzneimittel***CYP3A4/5-Substrate***

In-vitro--Studien zeigten, dass Lorlatinib ein zeitabhängiger Inhibitor und CYP3A4/5--Induktor ist. Die 15-tägige orale Gabe von Lorlatinib 150 mg einmal täglich verringerte die AUC_{inf} und C_{\max} einer oral verabreichten Einzeldosis von 2 mg Midazolam (ein sensibles CYP3A--Substrat) um 61 % bzw. 50 %. Lorlatinib ist folglich ein moderater CYP3A-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Induktor. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib mit CYP3A4/5--Substraten mit enger therapeutischer Breite, u. a. Alfentanil, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, hormonelle Kontrazeptiva, Pimozid, Chinidin, Sirolimus und Tacrolimus, vermieden werden, da die Konzentration dieser Arzneimittel durch Lorlatinib reduziert werden kann (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

CYP2B6-Substrate

Die 15-tägige Gabe von Lorlatinib 100 mg einmal täglich verringerte die AUC_{inf} und C_{max} einer oralen Einzeldosis von 100 mg Bupropion (ein kombiniertes CYP2B6- und CYP3A4-Substrat) um 49,5 % bzw. 53 %. Lorlatinib ist somit ein schwacher Induktor von CYP2B6, und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn Lorlatinib in Kombination mit Arzneimitteln angewendet wird, die hauptsächlich über CYP2B6 metabolisiert werden.

CYP2C9-Substrate

Die 15-tägige Gabe von Lorlatinib 100 mg einmal täglich verringerte die AUC_{inf} und C_{max} einer oralen Einzeldosis von 500 mg Tolbutamid (ein sensitives CYP2C9-Substrat) um 43 % bzw. 15 %. Lorlatinib ist somit ein schwacher Induktor von CYP2C9, und eine Dosisanpassung für Arzneimittel, die hauptsächlich über CYP2C9 metabolisiert werden, ist nicht erforderlich. Im Falle einer gleichzeitigen Behandlung mit Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, die über CYP2C9 metabolisiert werden (z. B. Kumarin-Antikoagulanzen), sollten die Patienten jedoch überwacht werden.

UGT-Substrate

Die 15-tägige Gabe von Lorlatinib 100 mg einmal täglich verringerte die AUC_{inf} und C_{max} einer oralen Einzeldosis von 500 mg Paracetamol (ein UGT-, SULT- und CYP1A2-, -2A6-, -2D6- und -3A4-Substrat) um 45 % bzw. 28 %. Lorlatinib ist somit ein schwacher Induktor von UGT, und eine Dosisanpassung ist für Arzneimittel, die hauptsächlich über UGT metabolisiert werden, nicht erforderlich. Im Falle einer gleichzeitigen Behandlung mit Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, die über UGT metabolisiert werden, sollten die Patienten jedoch überwacht werden.

P-Glykoprotein-Substrate

Die 15-tägige Gabe von Lorlatinib 100 mg einmal täglich verringerte die AUC_{inf} und C_{max} einer oralen Einzeldosis von 60 mg Fexofenadin (ein sensitives P-Glykoprotein [P-gp]-Substrat) um 67 % bzw. 63 %. Lorlatinib ist somit ein moderater Induktor von P-gp. Arzneimittel, die P-gp-Substrate mit geringer therapeutischer Breite sind (z. B. Digoxin, Dabigatranetexilat), sollten in Kombination mit Lorlatinib mit Vorsicht angewendet werden, da es wahrscheinlich ist, dass die Plasmakonzentrationen dieser Substrate reduziert werden.

In-vitro-Studien zur Inhibition und Induktion anderer CYP-Enzyme

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In vitro hat Lorlatinib ein geringes Wechselwirkungspotenzial mit anderen Arzneimitteln durch die Induktion von CYP1A2.

In-vitro-Studien zu anderen Wirkstofftransportern als P-gp

In-vitro-Studien zeigten, dass Lorlatinib in klinisch relevanter Konzentration möglicherweise BCRP (Gastrointestinaltrakt), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 und OAT3 hemmt. Lorlatinib sollte mit Vorsicht in Kombination mit Substraten von BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 und OAT3 angewendet werden, da klinisch relevante Veränderungen der Plasmaexposition gegenüber diesen Substraten nicht ausgeschlossen werden können.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter/ Verhütung bei Männern und Frauen***

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Lorlatinib nicht schwanger zu werden. Bei weiblichen Patienten ist während der Behandlung mit Lorlatinib eine hochwirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethode erforderlich, weil Lorlatinib hormonelle Kontrazeptiva wirkungslos machen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Ist eine hormonelle Verhütungsmethode unvermeidbar, muss in Kombination mit der hormonellen Methode ein Kondom verwendet werden. Die Anwendung einer wirksamen Verhütungsmethode muss für mindestens 35 Tage nach Abschluss der Behandlung fortgesetzt werden.

Während der Behandlung mit Lorlatinib und für einen Zeitraum von mindestens 14 Wochen nach der letzten Dosis müssen männliche Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen eine zuverlässige Verhütungsmethode (einschließlich eines Kondoms) anwenden. Männliche Patienten mit schwangeren Partnerinnen müssen Kondome verwenden.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine embryofetale Toxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es liegen keine Daten zur Anwendung von Lorlatinib bei Schwangeren vor. Lorlatinib kann bei Verabreichung an Schwangere dem Fötus schaden.

Die Anwendung von Lorlatinib während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lorlatinib und dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/ Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lorlatinib sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Lorlatinib und für eine Dauer von 7 Tagen nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Auf der Grundlage präklinischer Sicherheitsergebnisse kann die männliche Fertilität während der Behandlung mit Lorlatinib beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es ist nicht bekannt, ob Lorlatinib die weibliche Fertilität beeinträchtigt. Vor der Behandlung sollten sich Männer über eine wirksame Erhaltung der Fertilität beraten lassen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lorlatinib hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen ist Vorsicht geboten, da Auswirkungen auf das ZNS auftreten können (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Überdosierung

Die Behandlung einer Überdosierung mit dem Arzneimittel besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen. Angesichts der dosisabhängigen Wirkung auf das PR-Intervall wird eine EKG-Überwachung empfohlen. Es gibt kein Antidot für Lorlatinib.