

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lorlatinib (Lorviqua®)

PFIZER PHARMA GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 3 A

*Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen
NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor nicht mit
einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 23.02.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	63
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	67
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	81
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	82
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	83
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	88
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	88
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	88
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	93

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Häufigkeit von Initialsymptomen bei Lungenkarzinom.....	14
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation, Gegenüberstellung der 7. und 8. Auflage.....	17
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des NSCLC nach UICC 7 und UICC 8.....	19
Tabelle 3-4: Performance Status – Ausprägungen und deren Beschreibung.....	20
Tabelle 3-5: Übersicht über die epidemiologischen Kennziffern des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-C34) für Deutschland.....	32
Tabelle 3-6: Herleitung der Änderungsrate der Inzidenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert Koch-Instituts	33
Tabelle 3-7: Schätzung der Entwicklung der Inzidenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert Koch-Instituts	34
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	61
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	62
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	63
Tabelle 3-19: Allgemeine empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen für Lorviqua®	69
Tabelle 3-20: Für Lorlatinib empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	69
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Sicherheitsaspekte.....	83
Tabelle 3-22: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	84

Tabelle 3-23: Geplante und laufende Wirksamkeitsstudien nach Zulassung, welche Bedingung für die Zulassung oder andere spezifischen Verpflichtungen (<i>Specific Obligations</i>) sind	84
Tabelle 3-24: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung	85
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	89

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Diagnostischer Algorithmus für das NSCLC	16
Abbildung 3-2: Relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach Geschlecht.....	21
Abbildung 3-3: Relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach UICC	22
Abbildung 3-4: Häufigkeit genetischer Alterationen der NSCLC-Patienten (nicht-plattenepitheliale Karzinome) in Deutschland	24
Abbildung 3-5: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C33–C34, Deutschland 2017–2018.....	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AdT	Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V.
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (<i>Area Under the Curve</i>)
AUC _{inf}	Fläche unter der Kurve, Extrapolation nach unendlich (<i>Area Under the Curve, Extrapolated to Infinity</i>)
AV	Atrioventrikulär
BRAF	<i>Isoform B Rat Fibrosarcoma</i> (RAF-Familie der Serin-/Threoninkinasen; Isoform B der <i>Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i>)
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Proteins</i>
bzw.	Beziehungsweise
C _{max}	maximale Plasmakonzentration
ca.	circa
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP	Cytochrom P450
DBD	diastolischer Blutdruck
d. h.	Das heißt
dl	Deziliter
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EKG	Elektrokardiogramm
EML4	<i>Echinoderm Microtubule-Associated Protein-Like 4</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union

EURD	<i>European Union Reference Dates</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (<i>Interstitial Lung Disease</i>)
IU	<i>International Unit</i>
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KRAS	<i>Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogen Homolog</i>
l	Liter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M	(Fern-)Metastasen
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MATE	<i>Multidrug and Toxin Extrusion</i>
MET	<i>MET (Mesenchymal-Epithelial Transition Factor) Proto-Oncogene</i>
mg	Milligramm
Mmol	Millimol
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
N	Lymphknotenmetastasen (<i>Nodes</i>)
n	Anzahl
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
NTRK	Neurotrophe Tropomyosin-Rezeptor-Kinase
OAT	Organo-Anion-Transporter
OATP	Humanes Transport-Polypeptid für organische Anionen
OCT	Organo-Kation-Transporter

ORR	objektive Ansprechrade (<i>Objective Response Rate</i>)
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression Free Survival</i>)
P-gp	P-Glykoprotein
PD-L1	<i>Programmed Cell Death Ligand 1</i>
PET	Positronenemissionstomographie
PLC γ	Phospholipase C γ
PS	<i>Performance Status</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RET	<i>Rearranged During Transfection Proto-Oncogene</i>
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
ROS1	<i>ROS Proto-Oncogene 1</i>
SBD	systolischer Blutdruck
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Small Cell Lung Cancer</i>)
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Programm</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SULT	Sulfotransferase
St.	Stück
T	Tumorausdehnung
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TP53	Gen des Tumorsuppressorproteins p53
TRM	Tumorregister München
UGT	Uridindiphosphat -Glucuronosyltransferasen
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	obere Normgrenze (<i>Upper Limit of Normal</i>)
v. a.	Vor allem
VATS	Videoassistierte thorakoskopische Operationstechnik
Vd	Verdacht
WHO	<i>World Health Organization</i>
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Lorlatinib (Lorviqua[®]) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden (1).

Der pharmazeutische Unternehmer zieht im vorliegenden Dossier zur Beantwortung der Fragestellung als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Brigatinib oder Alectinib heran.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 28. Juni 2017 fand eine Beratung zur Planung der klinischen Prüfung zur vorliegenden Indikation statt (Vorgangsnummer 2017-B-055). Darin wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Übereinstimmung mit den damals aktuellen Fassungen nationaler und internationaler Leitlinien Crizotinib als zVT festgelegt (2). In einer Neubewertung des Unterausschusses Arzneimittel des G-BA am 24. Juli 2019 wurde beschlossen, dass sich die zVT für Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC zur Erstlinienbehandlung geändert hat und nunmehr „Crizotinib *oder* Alectinib“ umfasste (3).

Am 9. Juli 2021 fand ein weiteres Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2021-B-135) mit dem G-BA statt, in dessen Rahmen dieser in Bezugnahme auf das in der Beratungsanforderung übermittelte geplante Anwendungsgebiet von Lorlatinib folgende Aussagen bezüglich der zVT tätigte (4):

„Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden:

zVT für Lorlatinib als Monotherapie:

- Alectinib

oder

- Brigatinib.“

Dadurch bildet die pivotale randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie (CROWN-Studie, Lorlatinib vs. Crizotinib) nicht mehr die durch G-BA festgelegte zVT ab.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation von Lorlatinib (Stand Januar 2022) und der Niederschrift zum Beratungsgespräch, die vom G-BA zur Verfügung gestellt wurde (1, 4).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Lorviqua® 25 mg/ 100 mg Filmtabletten: Stand der Information: Januar 2022; 2022 [Abgerufen am: 01.02.2022]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022462>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-055; 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2017-B-055, Lorlatinib zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms; 2019.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen-V: Beratungsanforderung 2021-B-135; 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das Anwendungsgebiet von Lorlatinib, auf das sich das Dossier bezieht, lautet wie folgt:

„Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.“ (1)

Einführung

Bei Patienten mit Lungenkarzinomen wird histologisch zunächst zwischen kleinzelligem (*Small Cell Lung Cancer*, SCLC; 10-15 %) und nicht-kleinzelligem (80-85 %) Lungenkarzinom unterschieden. Das NSCLC wird in die histologischen Subentitäten Adenokarzinome (30-50 %), Plattenepithelkarzinome (ca. 30 %), großzellige Karzinome (ca. 10 %) und weitere Subtypen (ca. 10 %) unterteilt (2, 3).

Nachfolgend wird das Krankheitsbild anhand epidemiologischer und klinischer Merkmale sowie Diagnose und Therapie beschrieben. Dabei wird, primär basierend auf der aktuellen deutschen S3-Leitlinie, die essentielle Bedeutung der onkogenen Treibermutationen für spezifische, therapeutisch abzugrenzende Patientenpopulationen des NSCLC dargestellt (2, 4).

Häufigkeit

Krebsneuerkrankungen der Lunge allgemein lagen in Deutschland im Jahr 2018 mit ca. 35.300 Neuerkrankungen bei Männern an 2. Stelle und mit ca. 22.000 bei Frauen an 3. Stelle aller Krebsneuerkrankungen. Das mittlere Erkrankungsalter war mit 70 Jahren bei Männern und 69 Jahren bei Frauen für das Lungenkarzinom nahezu gleich. Die höchste Neuerkrankungsrate zeigte sich bei Männern in der Altersgruppe von 75–79 Jahren und bei Frauen zwischen 70–74 Jahren. Im Jahr 2018 verstarben 28.365 Männer und 16.514 Frauen an einem Lungenkarzinom. Mit 22,8 % ist die Lunge damit die Tumorlokalisation mit den häufigsten Krebssterbefällen bei Männern und die zweithäufigste (15,8 %) bei Frauen. Die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms wird über die Jahre 2014-2018 mit 54.000 Männern und

37.600 Frauen angegeben. Für 2022 prognostiziert das Robert Koch-Institut (RKI) für Deutschland 34.700 Neuerkrankungen der Lunge bei Männern und 25.000 bei Frauen (5).

Diese epidemiologischen Daten repräsentieren die Gesamtheit der an Lungenkrebs erkrankten Patienten, vergleichbare register-basierte Daten zum Erkrankungsalter und zur Prävalenz speziell für das ALK-positive NSCLC existieren nicht. Das Erkrankungsalter für das ALK-positive NSCLC liegt allerdings deutlich unter dem des allgemeinen Lungenkarzinoms (6–9). Das mittlere Erkrankungsalter von Patienten mit ALK-positivem NSCLC in diversen Studienpopulationen bewegt sich meist zwischen 49–60 Jahren (10–21), seltener über 60 bis zu 64 Jahren (22–24).

Risikofaktoren

Als Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Lungenkarzinoms gilt Tabakrauch. Etwa 9 von 10 Erkrankungen bei Männern und 6 von 10 Erkrankungen bei Frauen können auf aktives Rauchen zurückgeführt werden (5). Aus einer Untersuchung 6 europäischer Länder zeigt sich gegenüber lebenslangen Nichtrauchern für Raucher bzw. Raucherinnen ein 24-fach bzw. 8,7-fach erhöhtes Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken (25). Neben dem Tabakkonsum werden weitere Risikofaktoren genannt: So könnten z. B. bei etwa 10 % der Patienten Kanzerogene im beruflichen (Arsen, Chromate, Asbest) oder häuslichen Umfeld (Asbest, Radon) ursächlich für die Lungenkrebsentstehung sein (26). Ein Einfluss z. B. der allgemeinen Luftverunreinigung durch partikulären Feinstaub wird ebenso angenommen wie ein Einfluss genetischer Faktoren (5).

Die genannten Risikofaktoren spielen zwar in der Ätiologie des allgemeinen Lungenkarzinoms eine Rolle, treffen aber nicht für alle Subgruppen gleichermaßen zu. Für die Entstehung des ALK-positiven NSCLC konnten bislang keine spezifischen Risikofaktoren identifiziert werden. Dennoch ist festzuhalten, dass für treibermutierte NSCLC wie dem ALK-positiven NSCLC die oben genannten Risikofaktoren eher eine geringe Rolle spielen könnten. So wurde beispielsweise gezeigt, dass es sich bei Patienten, bei denen ein ALK-positives NSCLC vorliegt, deutlich häufiger um Patienten handelt, die Nie- oder Leichtraucher sind (6, 9, 21, 27). Dies spiegelt sich ebenfalls wider im geringen Anteil von Rauchern in den Patientenpopulationen mit ALK-positivem NSCLC in diversen Studien (10–12, 18, 19, 23, 24).

Klinische Symptomatik

Insgesamt zeigen über 90 % der Patienten mit Lungenkarzinom bei Diagnose initiale Krankheitssymptome. Im Frühstadium ist das Lungenkarzinom aufgrund der respiratorischen Reserven der Lungen und der fehlenden Schmerzempfindlichkeit des Lungengewebes in der Regel noch asymptomatisch bzw. durch unspezifische Symptome wie z. B. Husten, Gewichtsverlust oder Luftnot gekennzeichnet; zudem sind Husten und Luftnot auch bei chronischem Nikotinabusus weit verbreitet (4, 28). In späteren Stadien werden, neben den weiter bestehenden Initialsymptomen, meist Dyspnoe oder Brustschmerzen genannt (29, 30). Die krankheitsspezifischen Symptome im Zusammenhang mit dem Lungenkarzinom stellen für die betroffenen Patienten eine hohe Belastung und Einschränkung in ihrer Lebensführung dar

(31, 32). Die Symptome Dyspnoe und Schmerzen werden von Patienten als besonders intensiv und belastend bewertet (33).

Tabelle 3-1: Häufigkeit von Initialsymptomen bei Lungenkarzinom

Symptom bzw. klinisches Zeichen	Häufigkeit
Husten	8–75 %
Gewichtsverlust	0–68 %
Luftnot	3–60 %
Brustschmerzen	20–49 %
Hämoptyse	6–35 %
Knochenschmerzen	6–25 %
Fingerendteilveränderung (Clubbing)	0–20 %
Fieber	0–20 %
Schwächegefühl	0–10 %
Quelle: (4)	

Das Auftreten einer Dyspnoe ist unmittelbar mit der Angst vor dem Erstickungstod verbunden und meist multikausal begründet. Neben der unmittelbaren tumorbedingten Atemwegsobstruktion bzw. der Tumorgröße tragen auch indirekt mit dem Lungenkarzinom verbundene Auslöser, wie z. B. Kachexie oder Anämie, zum Auftreten einer Atemnot bei. Behandlungsbedingte Toxizität oder bestehende weitere Erkrankungen, wie z. B. Asthma oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), können ebenfalls für das Auftreten oder die Verschlechterung einer Dyspnoe verantwortlich sein (4, 33).

Lungenkrebsbedingte Schmerzen hängen von der Lage des Primärtumors, seiner loko-regionären Ausdehnung und der Metastasierung ab. Schmerzen können direkt durch das Wachstum des Primärtumors verursacht werden, u. a. durch Invasion in Nachbarstrukturen wie Pleura oder Brustwand (33, 34). Jedoch können auch unabhängig davon unspezifische viszerale Schmerzen durch das Tumorgeschehen verursacht werden. Metastasen in Skelett oder im Zentralnervensystem (ZNS), die beim Lungenkarzinom besonders häufig auftreten, können sich u. a. durch Rücken- und Kopfschmerzen, Frakturen oder neurologische Auffälligkeiten äußern (35). Zumal sind ZNS-Metastasen allgemein mit einer schlechteren Prognose assoziiert (36, 37).

Im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium der Erkrankung nimmt die Prävalenz von Symptomen weiter zu. Rund 74 % der Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium berichten über Schmerzen, bei 7 % der Patienten werden diese als unerträglich empfunden (34). In diesem Stadium ist die Lebensqualität der meisten Patienten durch die schwerwiegenden Krankheitssymptome bereits erheblich beeinträchtigt (38). Neben individuell auf den Patienten abgestimmten supportiven Maßnahmen zur Verbesserung oder zumindest Erhaltung der Lebensqualität, ist das primäre Ziel einer Tumortherapie im Stadium IIIB/ IV daher neben der

Verlängerung der Überlebenszeit stets die Reduktion tumorbedingter Symptome und die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität (4).

Diagnostik und Diagnosesicherung

In der Onkopedia-Leitlinie werden folgende Maßnahmen zur Bestätigung der klinischen und/oder bildgebenden Verdachtsdiagnose angegeben:

- Laboruntersuchungen,
- Computertomographie (CT) des Thorax/ Oberbauch,
- Magnetresonanztomographie (MRT) des Thorax/ Oberbauch (sofern CT nicht durchführbar),
- Bronchoskopie mit Biopsie,
- Transthorakale Biopsie (39).

Die klinische Präsentation des Patienten, d. h. das Vorliegen einer entsprechenden Symptomatik, seine Familienanamnese, seine Rauchgewohnheiten und ein auffälliger Befund aus einer Röntgenaufnahme des Thorax sind die wesentlichen Größen, die den Anfangsverdacht auf ein Lungenkarzinom begründen. Dabei rechtfertigt ein negativer Befund aus der Thoraxübersicht keinen Ausschluss eines Lungenkarzinoms. Besteht ein negativer Befund trotz klinischer Symptomatik, soll eine weitergehende Diagnostik erfolgen. Wichtigste radiologische Maßnahme in der weiteren Abklärung ist eine CT des Thorax mit Kontrastmittel und anschließender Bronchoskopie zur histologischen Probengewinnung (3, 4, 30).

Das folgende Flussdiagramm zeigt den vorgeschlagenen Diagnosealgorithmus für das NSCLC entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie „Lungenkarzinom“ (4).

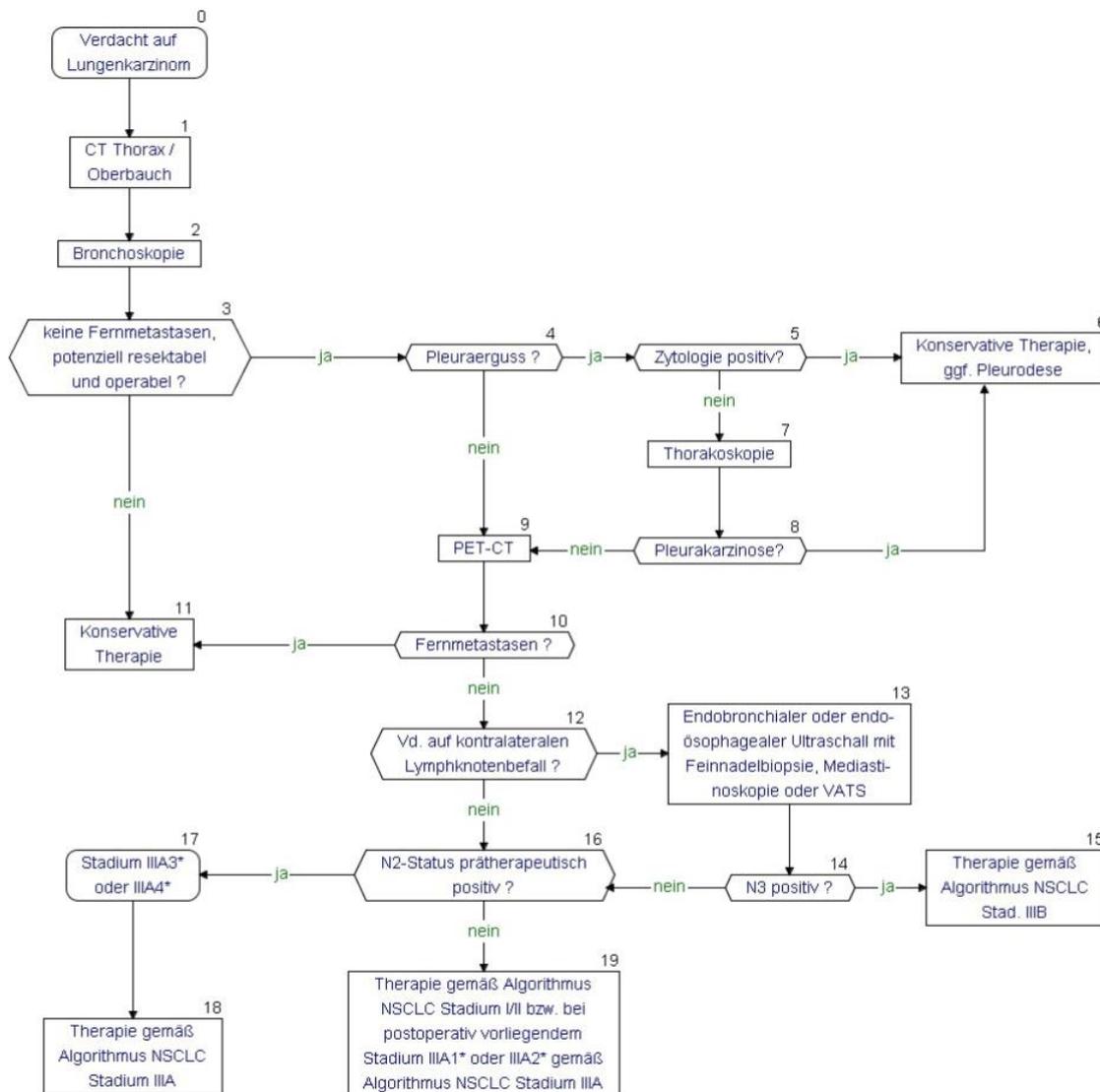


Abbildung 3-1: Diagnostischer Algorithmus für das NSCLC

Quelle: (4)

Abkürzungen: bzw., beziehungsweise; ggf., gegebenenfalls; NSCLC, *Non-Small Cell Lung Cancer*; PET-CT, Positronenemissionstomographie/ Computertomographie; VATS, Videoassistierte thorakoskopische Operationstechnik; Vd, Verdacht

* IIIA1-4 entsprechend Robinson-Klassifikation

Stadieneinteilung der Erkrankung – TNM-Klassifikation

Zur Systematisierung der Patienten bei Erstdiagnose sowie zur Einleitung der entsprechenden Therapie – und damit auch zur Qualitätssicherung im Sinne der Orientierungsfunktion für die Behandler und der Leitlinienkonformität der Therapie – erfolgt ein sog. Staging. Die aktuelle S3-Leitlinie sieht die Option eines Verzichts auf ein systematisches Staging lediglich für Patienten vor, welche z. B. aufgrund ihrer Erkrankung (z. B. schlechter Allgemeinzustand) nur noch supportiv-palliativ behandelt werden (4).

Die für das Staging verwendete TNM-Klassifikation des *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)/ Union Internationale Contre le Cancer (UICC) Systems liegt in der 8. Auflage vor und gliedert die Krankheitsstadien anhand der Tumorausdehnung (T), des Vorhandenseins von Lymphknotenmetastasen (*Nodes*, N) und des Vorhandenseins von (Fern-)Metastasen (M). Ergänzend wird der 8. Auflage in Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3 die ebenso noch in vielen Studien anzutreffende Version 7 gegenübergestellt.

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation, Gegenüberstellung der 7. und 8. Auflage

	TNM Klassifikation 7. Auflage		TNM Klassifikation 8. Auflage	
	Tx	• Beurteilung Primärtumor nicht möglich oder Tumorzellen im Sputum/ Bronchialaspirat ohne Darstellung in der Bildgebung/ Bronchoskopie	Tx	• Beurteilung Primärtumor nicht möglich oder Tumorzellen im Sputum/ Bronchialaspirat ohne Darstellung in der Bildgebung/ Bronchoskopie
	T0	• Kein Nachweis eines Primärtumors	T0	• Kein Nachweis eines Primärtumors
	Tis	• Carcinoma in situ	Tis	• Carcinoma in situ
	T1	• größter Durchmesser ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt	T1	• größter Durchmesser ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
			T1a (mi)	• Minimal invasives Adenokarzinom (Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster ≤ 3 cm in der größten Ausdehnung mit einem soliden Anteil < 5 mm Durchmesser)
T	T1a	• größter Durchmesser ≤ 2 cm	T1a	• größter Durchmesser ≤ 1 cm
	T1b	• größter Durchmesser > 2 cm aber ≤ 3 cm	T1b	• größter Durchmesser > 1 cm aber ≤ 2 cm
			T1c	• größter Durchmesser > 2 cm aber ≤ 3 cm
	T2	• größter Durchmesser > 3 cm aber ≤ 7 cm <u>oder</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Beteiligung des Hauptbronchus ≥ 2cm distal der Hauptcarina ○ Invasion der Pleura visceralis ○ Atelektase/obstruktive Pneumonie eines Segments 	T2	• größter Durchmesser > 3 cm aber ≤ 5 cm <u>oder</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina ○ Infiltration der viszeralen Pleura ○ tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	T2a	• größter Durchmesser > 3 cm aber ≤ 5 cm	T2a	• größter Durchmesser > 3 cm aber ≤ 4 cm
T2b	• größter Durchmesser > 5 cm aber ≤ 7 cm	T2b	• größter Durchmesser > 4 cm aber ≤ 5 cm	

	TNM Klassifikation 7. Auflage		TNM Klassifikation 8. Auflage	
	T3	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 7 cm <u>oder</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ separate(r) Tumorknoten im gleichen Lappen ○ Atelektase/obstruktive Pneumonie einer Lunge ○ direkte Invasion von: Thoraxwand (incl. Sulcus superior), Zwerchfell, N. phrenicus, Pleura mediastinalis, Perikard Hauptbronchus bis zur Hauptcarina (ohne Infiltration derselben) 	T3	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 5 cm aber ≤ 7 cm <u>oder</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus oder parietales Perikard ○ zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	<ul style="list-style-type: none"> • separate(r) Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lappen oder Invasion folgender Strukturen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Hauptcarina, N. laryngeus recurrens, Ösophagus und Wirbelkörper 	T4	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 7 cm <u>oder</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina ○ zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N	Nx	• Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	Nx	• Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
	N0	• keine regionalen Lymphknotenmetastasen	N0	• keine Lymphknotenmetastase(n)
	N1	• Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und intrapulmonalen Lymphknoten, inklusive Beteiligung bei direkter Invasion	N1	• Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	• Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten	N2	• Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	• Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateralen Skalenus-Lymphknoten oder supraklavikulären Lymphknoten	N3	• Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M	M0	• keine Fernmetastasen	M0	• keine Fernmetastase(n)
	M1	• Fernmetastasen	M1	• Fernmetastase(n)
	M1a	<ul style="list-style-type: none"> • separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen <ul style="list-style-type: none"> ○ Pleuraknoten ○ maligner Pleuraerguss ○ maligner Perikarderguss 	M1a	<ul style="list-style-type: none"> • separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen oder <ul style="list-style-type: none"> ○ Pleura mit knotigem Befall oder ○ maligner Pleuraerguss oder ○ maligner Perikarderguss
	M1b	• extrathorakale Metastase(n)	M1b	• eine solitäre Fernmetastase(n) in einem solitären extrathorakalen Organ
			M1c	• mehrere Fernmetastasen (> 1) in einem oder mehreren Organen
<p>Abkürzungen: T: Tumor; N: Lymphknoten; M: Metastase</p> <p>Hinweis: Leere Zellen bedeuten, dass dieses Stadium in der jeweiligen Auflage nicht definiert ist.</p> <p>Quelle: (4, 40–42)</p>				

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des NSCLC nach UICC 7 und UICC 8

Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 7				Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8			
Stadium	T	N	M	Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a/b	N0	M0	IA1	T1a(mi)	N0	M0
					T1a	N0	M0
				IA2	T1b	N0	M0
				IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0	IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a/b	N1	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T2a	N1	M0				
	T2b	N0	M0				
IIB	T2b	N1	M0	IIB	1a-c	N1	M0
	T3	N0	M0		T2a	N1	M0
					T2b	N1	M0
				T3	N0	M0	
IIIA	T1a/b	N2	M0	IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a/b	N2	M0		T2a-b	N2	M0
	T3	N1/2	M0		T3	N1	M0
	T4	N0/1	M0		T4	N0	M0
					T4	N1	M0
IIIB	T4 jedes T	N2	M0	IIIB	T1a-b	N3	M0
		N3	M0		T2 a-b	N3	M0
					T3	N2	M0
				T4	N2	M0	
				IIIC	T3	N3	M0
					T4	N3	M0
IV	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b	IVA	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b
				IVB	jedes T	jedes N	M1c

Hinweis: Leere Zellen bedeuten, dass dieses Stadium in der jeweiligen Auflage nicht definiert ist.
Abkürzungen: UICC: *Union Internationale Contre le Cancer*; T: Tumor; N: Lymphknoten; M: Metastase
Quelle: (39, 43)

Ein wichtiger Faktor sowohl für die Auswahl der Therapie als auch für die Prognose des Krankheitsverlaufs ist der *Performance Status* (PS), der den Allgemeinzustand und die Leistungsfähigkeit des Patienten beschreibt. Die Bewertung des PS erfolgt anhand von Skalen wie bspw. dem Index der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), welcher häufig in der Onkologie verwendet wird (siehe Tabelle 3-4) (44). Bei der Auswahl einer geeigneten Therapie ist der PS des Patienten in der Regel ein wichtiges Entscheidungskriterium (4, 45).

Tabelle 3-4: Performance Status – Ausprägungen und deren Beschreibung

ECOG/ WHO-Performance-Status	Grad
Normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität	0
Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig	1
Arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50 % bettlägerig	2
Weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, mehr als 50 % bettlägerig	3
100 % bettlägerig, völlig pflegebedürftig	4
Tod	5
Abkürzungen: ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; WHO: <i>World Health Organisation</i> Quelle: (44)	

Krankheitsverlauf und stadienspezifisches Überleben beim NSCLC

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten für das Lungenkarzinom allgemein betragen 2018 über alle Stadien und histologischen Subtypen hinweg im Mittel 17 % bei Männern und 22 % bei Frauen (5). Spezifisch für das NSCLC liegen die Überlebensraten für den Diagnosezeitraum von 1998 bis 2020 für Männer bei 21,5 % und bei Frauen bei 26,7 % (46).

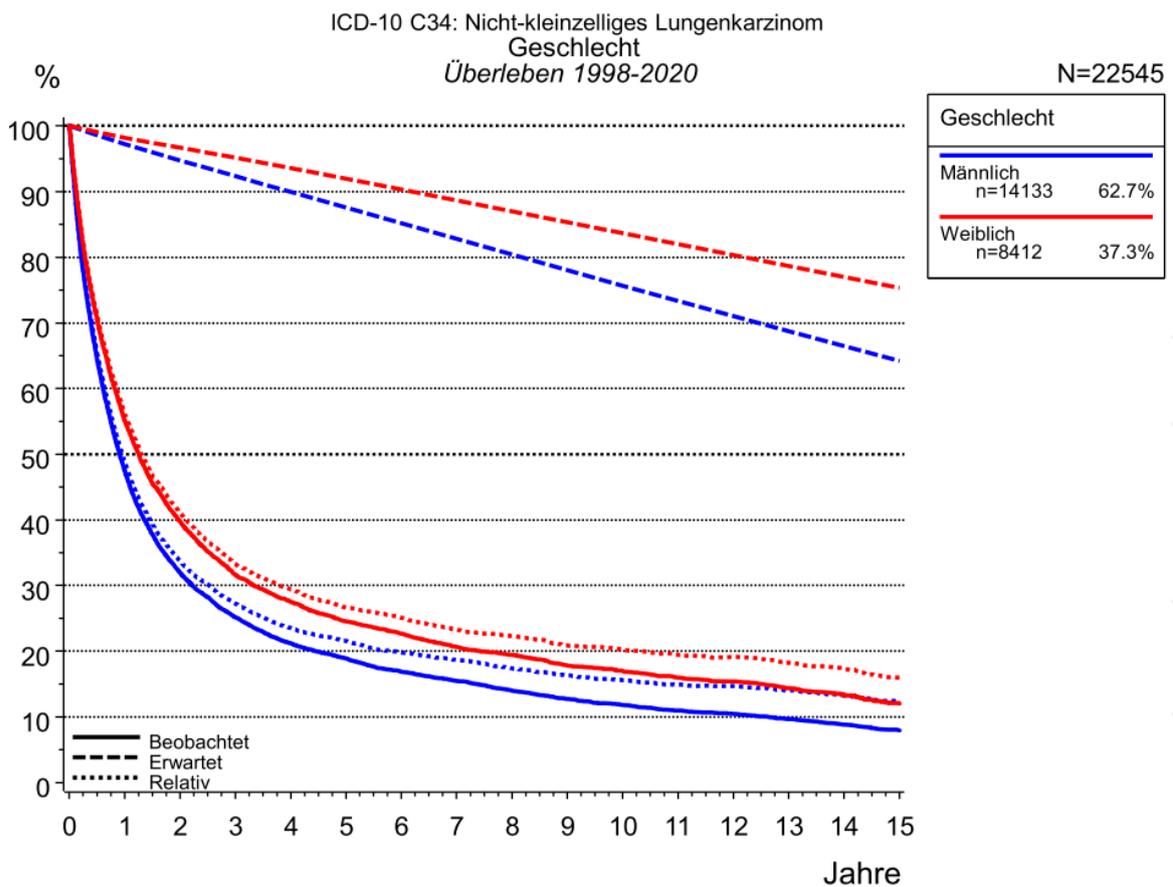


Abbildung 3-2: Relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach Geschlecht
Quelle: (46)

Abkürzung: ICD-10, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; n, Anzahl

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. Das mediane Überleben für Patienten mit NSCLC im Stadium IV beträgt weniger als 1 Jahr (46). Dies ist bedeutsam, da sich bei der Erstdiagnose die meisten Patienten bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (\geq III) befinden (5).

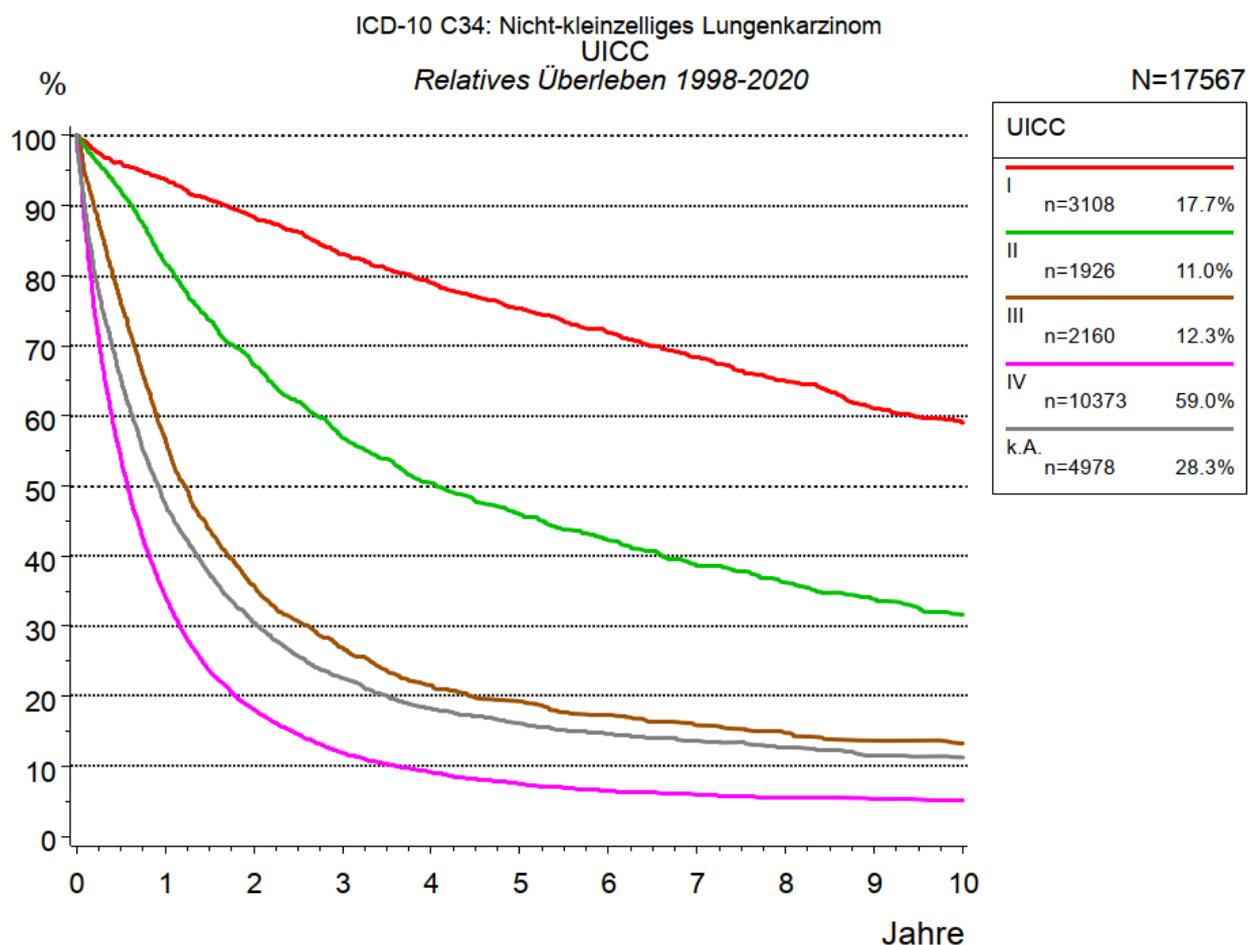


Abbildung 3-3: Relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach UICC
Quelle: (Tumorregister München 2021b)

Abkürzung: ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; k.A., keine Angabe; n, Anzahl; UICC, *Union Internationale Contre le Cancer*

Vergleichbare register-basierte, Stadien übergreifende Überlebensraten speziell für das ALK-positive NSCLC existieren nicht. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass Treibermutationen generell in den Registern nicht erfasst werden und eine Testung auf ALK-Translokationen gemäß Leitlinien nur im fortgeschrittenen Stadium erfolgt. Ebenfalls sind keine separaten, register-basierten Überlebensdaten für Patienten mit ALK-positivem NSCLC in fortgeschrittenen Stadien verfügbar. Allerdings kann insgesamt von höheren Überlebensraten im Vergleich zum allgemeinen Lungenkarzinom ausgegangen werden, v. a. durch den Einsatz von ALK-Inhibitoren (7, 18, 27, 47–49). So konnte in Studien bei Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, die mit einer zielgerichteten Therapie behandelt wurden, ein medianes Gesamtüberleben zwischen 16–49 Monaten, seltener bis zu 90 Monaten, beobachtet werden (48, 50–57). Die Datenlage zu 5-Jahres-Überlebensraten unter Behandlung mit ALK- Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) ist aufgrund der verhältnismäßig jungen Neuzulassungen noch unvollständig, je nach Therapie werden Raten von 36-64 % in Studien berichtet (47, 48, 58, 59).

Molekularpathologische Klassifikation des Lungenkarzinoms

Neben der histologischen Einordnung sowie dem Staging gehört die molekulare Charakterisierung des Tumorgewebes für nicht kurativ behandelbare NSCLC-Patienten inzwischen zum diagnostischen Standard (4, 39). Hierbei wird das Tumorgewebe auf genetische Aberrationen mit onkogener Aktivität, sogenannte Treibermutationen, untersucht. Eine Vielzahl an Treibermutationen, die häufig Rezeptortyrosinkinasen betreffen, sind mittlerweile identifiziert worden und können bei ca. 60 % aller NSCLC-Patienten festgestellt werden (60). Aufgrund der Mutationen kommt es zur verstärkten Aktivierung der Kinase-abhängigen Signaltransduktion, was zur aberranten Zellproliferation, zu einer Hemmung der Apoptose und somit kausal zur Entstehung von Tumoren führt (61–63). Viele Treibermutationen stellen therapeutisch adressierbare Zielstrukturen dar und können im Rahmen der spezifischen Tumortherapie zielgerichtet behandelt werden. Therapeutisch relevante Treibermutationen sind hauptsächlich bei Adeno- und Plattenepithelkarzinomen zu finden (64). Am häufigsten von onkogenen Alterationen betroffen sind die Gene KRAS (Kirsten Rat Sarcoma Viral Onkogen Homolog), EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*, epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), TP53 (Gen des Tumorsuppressorproteins p53) sowie ALK (22, 65). Abbildung 3-4 zeigt das Mutationsspektrum von NSCLC-Patienten innerhalb der nicht-plattenepithelialen Karzinome aus dem deutschen CRISP-Register (22). Das Vorliegen spezifischer Treibermutationen fließt wesentlich in die patientenindividuelle Therapieentscheidung ein. Für Patienten ohne therapierbare Mutationen ist zudem der Immunmarker PD-L1 (*Programmed Cell Death Ligand 1*) relevant für die Therapieauswahl. Abhängig vom individuellen PD-L1-Expressionslevel, welches durch immunohistochemische Untersuchungen bestimmt wird, ist eine immunonkologische Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie angezeigt (4, 39).

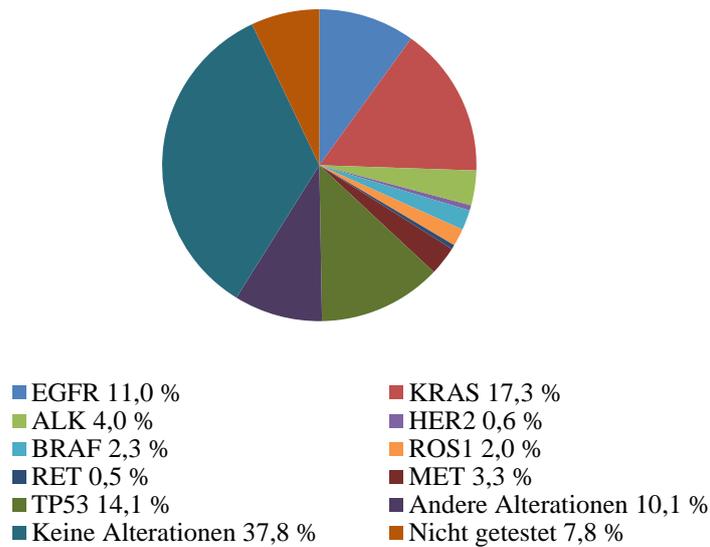


Abbildung 3-4: Häufigkeit genetischer Alterationen der NSCLC-Patienten (nicht-platteneitheliale Karzinome) in Deutschland

Quelle: (22)

Abkürzungen: ALK, anaplastische Lymphomkinase; BRAF, *Isoform B Rat Fibrosarcoma*; EGFR, Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HER2, Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; KRAS, *Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog*; MET, *Mesenchymal-Epithelial Transition Factor Proto-Oncogene*; RET, *Rearranged During Transfection Proto-Oncogene*; ROS1, *ROS Proto-Oncogene 1*; TP53, Gen des Tumorsuppressorproteins p53.

Sowohl die Untersuchung auf therapeutisch relevante Treibermutationen als auch auf eine PD-L1 Expression sind fester Bestandteil im Behandlungsalgorithmus der deutschen Leitlinien, die entsprechende Untersuchungen als therapeutisches Entscheidungskriterium für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC vor medikamentöser Erstlinientherapie empfehlen. Derzeit soll gemäß Leitlinien ein Mutationsnachweis für folgende Treibermutationen erfolgen (4, 39):

- EGFR Exon 18-21-Mutationen,
- ALK-Translokationen,
- ROS1 (*ROS Proto-Oncogene 1*) -Translokationen,
- BRAF (*B-Raf Proto-Oncogene*) V600-Mutationen,
- NTRK (Neurotrophe Tropomyosin-Rezeptor-Kinase) -Fusionen,
- RET (*Rearranged During Transfection Proto-Oncogen*) -Translokationen.

ALK-Translokationen

Onkogene Varianten der ALK wurden für das NSCLC erstmals 2007 beschrieben (66) und können, je nach Quelle, in 2-4 % der NSCLC nachgewiesen werden (22). Häufig handelt es sich bei den Mutationen um Fusionsgene, die durch chromosomales Rearrangement entstehen. Bislang sind beim NSCLC über 90 Fusionsvarianten beschrieben worden; das häufigste ALK-Fusionsgen ist das EML4 (*Echinoderm Microtubule-Associated Protein-Like 4*), welches bis zu 95 % der bekannten ALK-Fusionsvarianten ausmacht (67).

Analog zu anderen Treibermutationen führt die ALK-EML4-Fusion zu einer dauerhaften Aktivierung des ALK-Gens und der ALK-abhängigen Signalwege. Eine verstärkte Aktivierung des Phospholipase C γ (PLC γ)- und Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK)-Signalwegs verursacht in den Tumoren eine vermehrte Proliferation. Die Verstärkung weiterer Signalkaskaden begünstigt zudem das Zellüberleben und hemmt die Apoptose (61–63).

Bei der von einer ALK-Umlagerung im NSCLC betroffenen Population handelt es sich im Vergleich zu Patienten mit ALK-negativen NSCLC tendenziell um jüngere Personen, Nicht- oder Gelegenheitsraucher und Patienten mit einem Adenokarzinom (6–8, 21, 24, 27, 49, 68). Das Vorliegen einer ALK-Translokation gilt als therapeutisches Entscheidungskriterium und ist darüber hinaus mit einem verlängerten Überleben assoziiert im Vergleich zu Patienten ohne therapeutisch adressierbare Treibermutation (7, 18, 27, 47, 49).

Therapiestruktur und zugelassene Therapien im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen NSCLC mit ALK-Translokation

Im Allgemeinen erfolgt die Therapie des NSCLC stadienabhängig (4, 39). Die Stadieneinteilung wird auf Grundlage der oben beschriebenen TNM- und UICC-Klassifikation vorgenommen. Neben dem Erkrankungsstadium werden der Allgemeinzustand, die Symptomlast, spezifische Komorbiditäten, ggf. erfolgte Vorbehandlungen und die Patientenpräferenz bei der Auswahl geeigneter Therapieoptionen berücksichtigt (4, 39).

Für Patienten in frühen bzw. weniger fortgeschrittenen Stadien (Stadium I-III A) kommt in der Regel ein kurativer Therapieansatz in Frage. Die operative Entfernung des Tumors ist die Therapie der Wahl, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Darüber hinaus können Chemotherapien entweder postoperativ (adjuvante Chemotherapie) oder präoperativ (Induktions-Chemotherapie) begleitend zum Einsatz kommen. Bei inoperablen Patienten ist die Strahlenbehandlung ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie eine mögliche kurative Behandlungsmaßnahme (4, 39).

Für Patienten mit fortgeschrittener bzw. metastasierter Erkrankung (Stadium IIIB-IV) ist meist keine kurativ intendierte Therapie mehr möglich. Therapieziele für dieses Patientenkollektiv sind Lebenszeitverlängerung, Symptomkontrolle und Verbesserung der Lebensqualität. Die Auswahl der systemischen Therapien basiert auf histologischen, immunhistochemischen und genetischen Tumormerkmalen. Bei Vorliegen therapeutisch adressierbarer Treibermutationen

ist die molekular-stratifizierte Therapie inzwischen zum Goldstandard geworden. Derzeit stehen in Deutschland spezifische Therapien zur Erstlinienbehandlung von NSCLC-Patienten mit ALK-, ROS1-, EGFR-, BRAF-, NTRK-Mutationen zur Verfügung (69). Für Patienten ohne therapierbare Mutationen stehen alternativ immunonkologische Therapien zur Verfügung, falls diese grundsätzlich für eine Immuntherapie geeignet sind. Hierfür kommen Immuncheckpoint-Inhibitoren zum Einsatz, die abhängig vom PD-L1 Status entweder als Monotherapie oder in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und ggf. Pemetrexed verabreicht werden (4, 39).

Für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer nachgewiesenen ALK-Translokation sollen gemäß der deutschen Leitlinien bevorzugt ALK-Inhibitoren zur Erstlinienbehandlung eingesetzt werden (4, 39). Für diese Patientengruppe stehen Crizotinib, der erste zugelassene ALK-Inhibitor, sowie Ceritinib, Alectinib und Brigatinib, die ALK-Inhibitoren der zweiten Generation, zur zielgerichteten Therapie zur Verfügung (70–73). Darüber hinaus ist Lorlatinib als erster ALK-Inhibitor der dritten Generation seit dem 27.01.2022 für die Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC zugelassen (1).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Für Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC ist aufgrund ihres Erkrankungsstadiums in der Regel keine kurativ intendierte Therapie mehr möglich (39). Dies ist von großer Relevanz, da sich viele Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden (5), und somit also nur ein palliativer Therapieansatz in Frage kommt. Folgende Therapieziele stehen hierbei für das im Schnitt 50–60 Jahre alte, und somit vergleichsweise junge Patientenkollektiv des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC im Vordergrund:

- Verlängerung der Überlebensdauer,
- wirksames Aufhalten der Krankheitsprogression,
- Reduktion der für den Patienten belastenden Symptomatik und eine dauerhafte Symptomkontrolle,
- Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität,

- Reduktion von Therapienebenwirkungen.

Mit der Einführung der molekular-stratifizierten Therapien hat sich die Prognose der Patienten im fortgeschrittenen Stadium im Vergleich zu weniger selektiven Behandlungen bereits deutlich verbessert (4, 39, 74). Während die mediane Überlebenszeit vor einigen Jahren noch im Bereich von 8–12 Monaten lag (39), konnten – wie bereits in 3.2.1 dargestellt – unter zielgerichteten Therapien mediane Überlebenszeiten bis zu mehreren Jahren erreicht werden. Dennoch zeigen Versorgungsdaten, dass es unter zielgerichteter Therapie nach initialem Ansprechen zur Krankheitsprogression kommt und ein Bedarf an weiteren wirksamen Therapien zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (*Progression Free Survival*, PFS) besteht. Unter den derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen in der Erstlinientherapie wurde bei etwa einem Drittel der Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die in spezialisierten Zentren behandelt wurden, eine sehr rasche Krankheitsprogression beobachtet (11). Über die Hälfte dieser Patienten, die unter Erstlinientherapie eine sehr rasche Krankheitsprogression aufwiesen, sind verstorben, noch bevor eine Folgebehandlung in Anspruch genommen werden konnte, und ein weiteres Viertel hat nicht mehr auf die Folgetherapie angesprochen (11). Die derzeitige Versorgungssituation zeigt, dass ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen neuen Behandlungsoptionen für die Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC besteht.

Symptomkontrolle & Behandlung von Metastasen im ZNS

Im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium leiden die Patienten zudem zunehmend unter den Symptomen ihrer Erkrankung, was zu einer enormen Beeinträchtigung der Lebensqualität und Einschränkungen im Alltag führt. Insbesondere problematisch sind hierbei die im Vergleich zu anderen NSCLC-Subtypen besonders häufig beim ALK-positiven NSCLC auftretenden Metastasen im ZNS, die in Abhängigkeit von ihrer Lage und Größe schwerwiegende und sehr belastende Symptome verursachen können (75, 76). Zu diesen Symptomen gehören Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, kognitive Störungen, Sprachstörungen, Sehstörungen, Gangstörungen, epileptische Anfälle bis hin zum Delir (36, 77, 78). Abgesehen von der mit ZNS-Metastasen einhergehenden Beeinträchtigung der Lebensqualität sind Metastasen im ZNS mit einer schlechteren Prognose assoziiert (36, 37). Ca. 25-40 % der Patienten mit ALK-positivem NSCLC weisen bereits bei Diagnosestellung ZNS-Metastasen auf (24, 36, 79). Zudem steigt der Anteil der betroffenen Patienten im weiteren Krankheitsverlauf bis auf 70 % (79, 80). Vermutlich liegt die tatsächliche Häufigkeit sogar noch höher, da es Hinweise aus Autopsieserien gibt, dass Patienten pathologisch Hirnmetastasen aufweisen können, die klinisch nicht detektiert werden konnten (81). Ein weiteres Ziel systemischer Therapien ist somit auch das Wachstum vorhandener ZNS-Metastasen einzudämmen bzw. das Auftreten von ZNS-Metastasen gänzlich zu verhindern und somit tumorbedingte Symptome zu kontrollieren. Voraussetzung für eine intrakranielle Wirksamkeit ist eine ausreichende Verfügbarkeit des Wirkstoffes im ZNS. Bei Wirkstoffen mit einer geringeren intrakraniellen Anreicherung lässt sich das Wachstum von ZNS-Metastasen nur in geringem Maße kontrollieren. Eine verminderte Liquorgängigkeit konnte bei anderen zur Erstlinienbehandlung eingesetzten ALK-Inhibitoren beobachtet werden. Die Wirkstoffe sind

Substrate des Effluxtransporters P-Glykoprotein (P-gp), wodurch sie aktiv aus dem ZNS sowie aus P-gp-exprimierenden Tumorzellen eliminiert werden. Dies kann zu unzureichendem intrakraniellm Ansprechen und vor allem bei Patienten mit P-gp-überexprimierenden Tumoren gänzlich zum Therapieversagen führen (36, 82). Da Lorlatinib kein P-gp-Substrat ist, sind derartige Einschränkungen nicht zu erwarten (83–85). Fortschritte hinsichtlich des intrakraniellen Ansprechens konnten auch mit Alectinib und Brigatinib bereits erzielt werden. Dennoch kommt es mit den in der Erstlinie bisher verfügbaren Behandlungsoptionen nach initialem Ansprechen immer noch zur Progression der Erkrankung und zur Entwicklung von ZNS-Metastasen (24, 36, 86). Dies verdeutlicht die Notwendigkeit von weiteren neuen Wirkstoffen mit hoher intrakranieller Aktivität, um das Auftreten von ZNS-Metastasen mit Beginn der Therapie zu verhindern und das Wachstum vorhandener ZNS-Metastasen effektiv aufzuhalten. Vor allem die schlechte Prognose durch ZNS-Metastasen, aber auch die hierdurch verursachten schwerwiegenden Symptome und die damit einhergehende Belastung der Patienten sowie Einschränkungen der Lebensqualität unterstreichen den hohen therapeutischen Bedarf für Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC in der Erstlinientherapie.

ALK-Resistenzmutationen

Ein mangelhaftes Ansprechen auf die systemische Therapie ist häufig auf Resistenzen zurückzuführen, die entweder intrinsisch oder erworben sein können. Hierbei sind ALK-Resistenzmutationen, die im Therapieverlauf auftreten, ein besonders häufiger Resistenzmechanismus (87, 88). Unter der Therapie mit Crizotinib, dem ersten für die Behandlung von Patienten mit ALK-positivem NSCLC zugelassenem TKI, tritt im Median 10-12 Monate nach Behandlungsbeginn eine Progression der Erkrankung auf. Von diesen Patienten weist knapp die Hälfte einen ZNS-Progress (46 %) auf (14, 15). Crizotinib-Resistenzen sind etwa in 20-50 % der Fälle auf Mutationen in der ALK-Tyrosinkinase zurückzuführen und das Auftreten von ALK-Mutationen als Resistenzmechanismus wurde auch für weitere TKI berichtet (87, 89, 90). Unter der Therapie mit Ceritinib, Alectinib und Brigatinib wurden in über der Hälfte der behandelten Patienten ALK-Resistenzmutationen festgestellt (87). Mit dem sequentiellen Einsatz von TKI verschiedener Generationen kann es zudem zur Entstehung kumulativer Resistenzmutationen, sogenannter Compound-Mutationen, kommen (88, 91). Diese hochresistenten Compound-Mutationen sind sehr schwer zu behandeln, da die derzeit verfügbaren Therapien meist nicht mehr oder nur sehr eingeschränkt wirksam sind (87, 92). Ein Ziel der zukünftigen Therapie des fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC muss die Prävention von hochresistenten Compound-Mutationen sein, die derzeit unter Anwendung der TKI aus erster und zweiter Generation im Rahmen der sequentiellen Therapie entstehen (88, 91).

Nicht zuletzt aufgrund der Resistenzentwicklung und der schwierigen Therapierbarkeit von ZNS-Metastasen herrscht für die vergleichsweise jungen Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC, die sich überwiegend in der Altersgruppe zwischen 50 und 60 Jahren befinden, ein erheblicher Bedarf an lebensverlängernden Behandlungsmöglichkeiten mit effektiver Symptomkontrolle.

Rationale für den Einsatz von Lorlatinib in der Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC

Wie bereits diskutiert, tritt bei einem erheblichen Teil der Patienten mit ALK-positivem NSCLC unter der derzeit verfügbaren Erstlinientherapie eine rasche Krankheitsprogression auf, die zuweilen zum frühzeitigen Versterben in dieser Patientengruppe führt, noch bevor mit einer Folgetherapie begonnen werden kann (11). Zudem kommt es bei vielen Patienten im Verlauf der Therapie zu therapierefraktären Resistenzmutationen und zur Entwicklung von ZNS-Metastasen, die auf ein unzureichendes intrakranielles Ansprechen der bisherigen Behandlungsoptionen schließen lassen. Lorlatinib weist eine hohe Verfügbarkeit im ZNS auf und hat sowohl bei vorbehandelten als auch bei therapie-naiven Patienten eine hohe Wirksamkeit gegenüber zerebralen Metastasen (17, 24, 86). Unter Therapie mit Lorlatinib in Erstlinie erreichten 71 % der Patienten mit zu Studienbeginn messbaren ZNS-Metastasen ein vollständiges intrakranielles Ansprechen mit Komplettremission der ZNS-Metastasen (24, 93). Zudem war das Auftreten von ZNS-Metastasen bei Patienten, bei denen vor Therapiebeginn keine Metastasen im ZNS festgestellt wurden, unter Lorlatinib über einen langen Zeitraum sehr gering (86). Dies zeigt, dass Lorlatinib nicht nur hochwirksam gegenüber bereits bestehenden zerebralen Metastasen ist, sondern Metastasierungen im ZNS verhindern bzw. möglichst lange hinauszögern kann. Somit können sowohl Patienten mit bereits bestehenden ZNS-Metastasen als auch Patienten ohne ZNS-Metastasen gleichermaßen von einer Therapie mit Lorlatinib profitieren. Angesichts des häufigen Auftretens von ZNS-Metastasen bei Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC ist eine gute intrakranielle Wirksamkeit von besonders hoher klinischer Relevanz.

Darüber hinaus bietet Lorlatinib derzeit das breiteste Wirkspektrum gegen die bisher bekannten singulären ALK-Resistenzmutationen, auch gegenüber den häufigsten und besonders schwierig zu behandelnden G1202R/del-Mutationen (85, 87, 90, 94). Dies wurde in präklinischen Studien gezeigt (87) und konnte in der klinischen Praxis bestätigt werden (90). Es scheint aufgrund der guten Wirksamkeit gegen singuläre ALK-Mutationen plausibel zu sein, dass diese Mutationen unter Therapie mit Lorlatinib nicht neu auftreten können bzw. prä-existierende Subklone mit diesen Resistenzmutationen eliminiert werden. Durch das Verhindern von singulären Mutationen ist die Entstehung von hochresistenten Compound-Mutationen im Therapieverlauf unwahrscheinlicher. Dies spricht für einen möglichst frühen Einsatz von Lorlatinib und somit für den Einsatz in der Erstlinie (24, 88, 91, 95).

Ein weiteres Argument für den Einsatz von Lorlatinib in der Erstlinie liegt in dem verlängerten PFS begründet. Unter der nicht zielgerichteten Therapie wurden PFS von 7 bzw. 8,1 Monaten berichtet (12, 14). Mit der zielgerichteten Therapie konnte das PFS immer weiter verbessert werden, von 10,9 unter Crizotinib zu 16,6 Monaten unter Ceritinib, 24 Monaten unter Brigatinib bzw. 34,8 Monate unter Alectinib (12, 14, 96, 97). In der pivotalen Studie zu Lorlatinib (CROWN) waren nach der medianen Beobachtungszeit zum PFS von 18,3 Monaten im Lorlatinib-Arm weder das mediane PFS noch das untere 95 %-Konfidenzintervall (KI) des medianen PFS erreicht (24). Auch wenn das finale PFS noch abzuwarten ist, kann man aufgrund der berichteten *Hazard Ratios* (HR) des PFS von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib in der

ALEX-Studie (HR: 0,47, 95 %-KI: 0,32-0,71) sowie von Lorlatinib im Vergleich zu Crizotinib in der CROWN-Studie (HR: 0,28, 95 %-KI: 0,19-0,41) davon ausgehen, dass das PFS von Lorlatinib mindestens so lange ist wie das PFS von Alectinib.

Patienten mit ALK-positivem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium steht mit Lorlatinib somit eine hochwirksame, gut verträgliche Behandlung als Erstlinientherapie zur Verfügung. Das Sicherheitsprofil gilt als gut beherrschbar und ist vergleichbar mit anderen TKI. Der überwiegende Teil der unter Lorlatinib aufgetretenen Nebenwirkungen war mild bis moderat und konnten gut mit Dosisanpassungen bzw. Begleitmedikation kontrolliert werden (98). Die häufigsten Nebenwirkungen höheren Grades (Grad 3-4) in der CROWN-Studie sind erhöhte Cholesterin- und Triglyceridspiegel, sowie Gewichtszunahme. Erhöhte Cholesterin- und Triglyceridwerte sind in der Regel asymptomatisch und schränken die Patienten nicht ein. Zudem können die Blutwerte mittels Labordiagnostik gut überwacht und ggf. mit Lipidsenkern korrigiert werden (24, 98). Bei Gewichtszunahme kann mit nicht-medikamentösen Maßnahmen gegengesteuert werden. Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war insgesamt gering und damit vergleichbar bzw. niedriger im Vergleich zu anderen ALK-TKI (24, 47, 98, 99).

Zusammenfassend stellt Lorlatinib eine hochwirksame, zielgerichtete Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven 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.

Lorlatinib wird bereits im Zuge der Erstlinientherapie durch die amerikanische Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Networks* (NCCN) empfohlen (100), was die klinische Relevanz des TKI in der Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC unterstreicht.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte

beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Für Deutschland gibt es keine bundesweiten epidemiologischen Daten zum ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. Die Angaben zu Inzidenz, Prävalenz und Mortalität beziehen sich deshalb allgemein auf das Lungenkarzinom.

Das Robert Koch-Institut (RKI) gibt in seiner aktuellen Publikation „Krebs in Deutschland 2017/2018“ an, dass im Jahr 2018 insgesamt 21.930 Frauen und 35.290 Männer neu am Lungenkarzinom erkrankten (5). Hierbei ist zu beachten, dass das RKI bei der Darstellung des Lungenkarzinoms neben Patienten mit dem ICD-10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)-Code C34 (bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge) auch die für dieses Dossier nicht relevanten Patienten mit C33 (bösartige Neubildung der Trachea) einschließt. Die Inzidenz für das Jahr 2022 schätzt das RKI auf 25.000 für Frauen und 34.700 für Männer, weiterhin werden 16.999 bzw. 27.882 an Lungenkrebs verstorbene Frauen und Männer für das Jahr 2022 erwartet. Bei den altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten bemerkt das RKI einen gegenläufigen Trend bei den Geschlechtern: seit Ende der 1990er Jahre steigen die Raten bei den Frauen kontinuierlich an, wohingegen sie bei Männern im gleichen Zeitraum fallen (5). Die rohe Neuerkrankungsrate pro 100.000 für 2022 wird vom RKI mit 59,0 für Frauen und 84,1 für Männer prognostiziert. Das mittlere Erkrankungsalter des allgemeinen Lungenkarzinoms ist seit Jahren stabil und beträgt bei Frauen 69 Jahre und bei Männern 70 Jahre. Die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland beträgt zum 31.12.2018 91.600 (37.600 Frauen und 54.000 Männer). Die epidemiologischen Kennziffern des Lungenkarzinoms sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Spezifisch für das ALK-positive NSCLC sind keine separaten und vergleichbaren registerbasierten Daten zur Prävalenz verfügbar. Wie in 3.2.1 bereits diskutiert, gilt dies ebenfalls für das mittlere Erkrankungsalter, wobei aus Versorgungsdaten hervorgeht, dass es sich um eine tendenziell jüngere Patientenpopulation angesiedelt in der Altersgruppe der 50–60-Jährigen handelt (9, 10, 19).

Tabelle 3-5: Übersicht über die epidemiologischen Kennziffern des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-C34) für Deutschland

Inzidenz	2017		2018		Prognose für 2022	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	21.870	36.740	21.930	35.290	25.000	34.700
Rohe Neuerkrankungsrate ¹	52,2	90,1	52,2	86,3	59,0	84,1
Standardisierte Neuerkrankungsrate ^{1,2}	31,7	58,2	31,5	55,3	34,4	52,1
Mittleres Erkrankungsalter ³	69	70	69	70	k.A.	k.A.
Mortalität						
Sterbefälle	16.382	28.692	16.514	28.365	16.999	27.882
Rohe Sterberate ¹	39,1	70,4	39,3	69,3	40,4	68,0
Standardisierte Sterberate ^{1,2}	22,1	43,9	22,0	42,8	22,2	41,1
Mittleres Sterbealter ³	71	72	71	72	72	72
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre	
Prävalenz	37.600	54.000	51.800	75.800	68.000	106.300
Absolute Überlebensrate (2017-2018) ⁴	20 (19–25)	15 (13–18)	13 (12–16)	9 (7–12)	k.A.	k.A.
Relative Überlebensrate (2017-2018) ⁴	22 (21–27)	17 (16–21)	16 (14–20)	12 (10–18)	k.A.	k.A.
1: je 100.000 Personen 2: altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung 3: Median 4: in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer) Abkürzungen: k.A., keine Angabe Quelle: übernommen aus (5)						

Patienten mit Lungenkarzinomen haben im Vergleich mit anderen Karzinomen eine relativ ungünstige Prognose: das relative 5-Jahres-Überleben beträgt lediglich 22 % bei Frauen und 17 % bei Männern. Die rohe Sterberate pro 100.000 wird vom RKI mit 39,3 für Frauen und 69,3 für Männer ausgewiesen. Besonders hervorzuheben ist das extrem niedrige relative 5-Jahres-Überleben von Patienten im Stadium IV mit 7 % für Frauen und 4 % für Männer (5) (vgl. Abbildung 3-5). Es gibt keine separat ausgewiesenen und vergleichbaren registerbasierten Überlebensraten für Patienten mit ALK-positivem NSCLC, jedoch ist wie oben beschrieben davon auszugehen, dass diese deutlich höher sind als für das allgemeine NSCLC. Studiendaten deuten darauf hin, dass sich die 5-Jahres-Überlebensraten im Bereich von 36–64 % bewegen (48, 58, 59, 101).

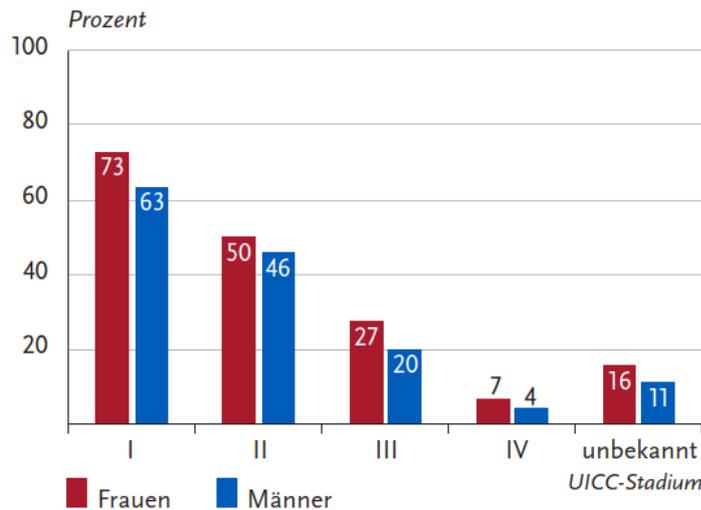


Abbildung 3-5: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C33–C34, Deutschland 2017–2018

Quelle: (5)

Abkürzung: UICC, *Union Internationale Contre le Cancer*

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Prognose über die Entwicklung der Lungenkarzinomfälle wird anhand der Daten des RKI durchgeführt. Dabei wird die Änderungsrate der Neuerkrankungen zwischen den Jahren 2018 und 2022 berechnet (Tabelle 3-6), und eine jährlich gleichbleibende Änderung angenommen.

Tabelle 3-6: Herleitung der Änderungsrate der Inzidenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert Koch-Instituts

Inzidenz	2018		Prognose für 2022		Steigerung		Jährliche Änderungsrate zwischen 2018 und 2022	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	21.930	35.290	25.000	34.700	3.070	- 590	3,33 %	- 0,42 %

Quelle: eigene Berechnung, basierend auf (5)

Aus der Änderungsrate um 14,00 % bei Frauen und - 1,67 % bei Männern über die 4 Jahre von 2018-2022 hinweg ergeben sich als jährliche Änderungsraten für Frauen 3,33 % und für Männer - 0,42 %. Mit diesen Änderungsraten werden die prognostizierten Erkrankungszahlen des RKI für das Jahr 2022 multipliziert und so die Neuerkrankungen für die kommenden Jahre berechnet (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Schätzung der Entwicklung der Inzidenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert Koch-Instituts

Inzidenz	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Frauen	25.000	25.832	26.693	27.581	28.500	29.449	30.429
Männer	34.700	34.554	34.409	34.264	34.120	33.976	33.833
Gesamt	59.700	60.386	61.101	61.845	62.620	63.425	64.263
Quelle: eigene Berechnung, basierend auf (5)							

Die in der Prognose enthaltene Grundannahme, dass sich die Neuerkrankungszahlen auch in den kommenden Jahren ähnlich entwickeln wie zwischen 2018 und 2022, ist plausibel, da bei keinem der zugrundeliegenden bekannten Risikofaktoren von einer Veränderung in den kommenden Jahren auszugehen ist.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	365-988	321-870
Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC, <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird äquivalent zu den bestehenden Tragenden Gründen der anderen ALK-Inhibitoren im Anwendungsgebiet über mehrere Rechenschritte hergeleitet (102, 103). Diese Schritte umfassen:

1. Patienten mit NSCLC
2. Patienten im fortgeschrittenen Stadium (IIIB/ C, IV)
3. Patienten mit einer Erstlinientherapie
4. Patienten mit einem ALK-positivem NSCLC
5. Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Im Folgenden werden die einzelnen Schritte genauer erläutert.

Patienten mit NSCLC

Die Inzidenz des Lungenkarzinoms wird für das Jahr 2022 vom RKI mit 59.700 Patienten prognostiziert (5). Darin enthalten sind auch Patienten mit einer bösartigen Neubildung der Trachea (ICD-10-Code C33), die jedoch nur einen Anteil von ca. 0,01 % aller Lungenkarzinome ausmachen. Wichtiger für die Berechnung der Zielpopulation ist die Unterscheidung zwischen kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (104). Das RKI spricht in seinem Berichtsband von einem Anteil von ca. 15 % der kleinzelligen

Lungenkarzinome an allen Lungenkarzinomen, entsprechend liegt der Anteil des NSCLC bei ca. 85 % (5). Detailliertere Angaben können den Daten des Tumorregisters München (TRM) und der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (AdT) entnommen werden. Die AdT weist für das Jahr 2018 einen Anteil des NSCLC von 82,6 % aus, während das TRM diesen Anteil auf 81,3 % beziffert (46, 105, 106). Die Werte sind vergleichbar mit den in früheren Beschlüssen im Anwendungsgebiet vom G-BA genannten Werten für den Anteil des NSCLC von 80,3-82 % (107, 108).

Patienten im fortgeschrittenen Stadium (IIIB/ C, IV)

Der Anteil der Patienten im fortgeschrittenen Stadium wird über mehrere Schritte hergeleitet. Zwar existieren Beschlüsse des G-BA in ähnlichen Anwendungsgebieten, in denen Anteilswerte von 61,1-66,1 % an Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung ausgewiesen werden, allerdings lag diesen Anteilswerten die alte Version der TNM-Einteilung zugrunde (103, 109). Wie in Abschnitt 3.2.1 erläutert bestehen Unterschiede zwischen Version 7 und Version 8 der TNM-Einteilung. Unter anderem wurde ein neues Stadium IIIC klassifiziert, und Patienten des alten Stadiums IIIA können unter Umständen dem neu definierten Stadium IIIB zugerechnet werden.

Der Anteil der Patienten mit den fortgeschrittenen Stadien IIIB/ C und IV wird anhand der Quellen AdT, dem TRM und Goldstraw et al. hergeleitet (46, 105, 110).

Aus der Publikation von Goldstraw et al. lässt sich der Anteil der neu definierten Stadien IIIB/ C aus allen Patienten im neuem Stadium III errechnen. Dieser kann mit 36,6 % beziffert werden. Damit lassen sich nun aus den berichteten Anteilswerten des Stadium III der AdT sowie des TRM die Anteile der neu definierten Stadien IIIB/ C errechnen. Insgesamt sind demnach von allen Patienten 6,2 % (AdT) bzw. 4,5 % (TRM) den neu definierten Stadien IIIB/ C zuzurechnen.

Dazu sind noch Patienten zu zählen, die sich bei Diagnose im Stadium IV befinden. Dies sind laut AdT 42,7 % und gemäß TRM 59,1 %. Insgesamt können daher Anteilswerte für Patienten in den neuen Stadien IIIB/ C und IV von 48,9 % (AdT) bzw. 63,6 % (TRM) angegeben werden.

Die genannten Anteilswerte der neu definierten fortgeschrittenen Stadien IIIB/ C und IV sind insgesamt vergleichbar mit den oben genannten Anteilen von 61,6-66,1 %, die in den Tragenden Gründen vorangegangener Dossiers im Anwendungsgebiet unter TNM Version 7 genannt werden (103, 109).

Patienten mit einer Erstlinientherapie

Für den Anteil der NSCLC-Patienten, bei denen eine Erstlinientherapie durchgeführt wird, wird auf einen aktuellen Beschluss des G-BA in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet verwiesen. Dort wird ein Anteil von 76,9-78,5 % angegeben (107).

Patienten mit einem ALK-positivem NSCLC

Der Anteil der Patienten mit ALK-positiven Tumoren wurde in früheren Beschlüssen des G-BA auf 2,0-3,9 % beziffert (111–113). Aktuelle Zahlen aus dem deutschen CRISP Register bestätigen diesen Anteil: In der Publikation von Griesinger et al. wird ein Anteil der zielgerichtet behandelbaren ALK-Translokationen der im CRISP Register untersuchten NSCLC von 3,8 % berichtet (22).

Patienten in der GKV

Der Anteil der GKV-versicherten Patienten beträgt 88,07 % (114, 115).

In Tabelle 3-9 wird die Herleitung der Zielpopulation zusammengefasst.

Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Berechnungsschritt	Beschreibung	Wert/ Anteil	Unterer Wert	Mittlerer Wert	Oberer Wert
#1	Inzidenz Lungenkarzinome in Deutschland 2022	59.700			
#2	Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC	81,3–85,0 %	48.536	49.641	50.745
#3	Patienten in Stadium IIIB/ C + IV	48,9–63,6 %	23.734	28.004	32.274
#4	Anteil der Patienten mit Erstlinientherapie	76,9–78,5 %	18.251	21.793	25.335
#5	ALK-positive Patienten	2,0–3,9 %	365	677	988
#6	Anteil der GKV-Patienten	88,07 %	321	596	870
Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC, <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> Quelle: (116)					

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit

unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Lorlatinib	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , NSCLC) die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	321-870
Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC, <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen bei der Behandlung mit Lorlatinib besteht, beträgt unter Berücksichtigung der Angaben zu Prävalenz und Inzidenz im Abschnitt 3.2.3 und der Ausführungen in Abschnitt 3.2.4, insbesondere der Tabelle 3-9 321-870.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Grundlage für die Erstellung der vorhergehenden Abschnitte sind fachspezifische Publikationen und Leitlinien.

Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) sowie des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) erfolgte am 10.05.2021 eine orientierende Recherche nach nationalen und internationalen Leitlinien. Die Aktualität der Leitlinien wurde regelmäßig überprüft und die entsprechenden Inhalte bei Überarbeitung der Leitlinien überarbeitet.

Es erfolgten darüber hinaus Handrecherchen in einschlägigen Suchoberflächen zu spezifischen Fragestellungen. Diese umfassten den medizinischen Hintergrund der Erkrankung, die derzeitigen Behandlungsoptionen für Patienten im Anwendungsgebiet sowie den bestehenden therapeutischen Bedarf. Publikationen wurden auf ihre Eignung und Relevanz überprüft und bei Bedarf eingeschlossen. Die entsprechenden Literaturverzeichnisse der Publikationen wurden auf weitere Quellen hin überprüft.

Daten zur Inzidenz und Prävalenz (Abschnitt 3.2.3) wurden der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten sowie dem Berichtsband „Krebs in Deutschland“ des RKI entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Lorviqua® 25 mg/ 100 mg Filmtabletten: Stand der Information: Januar 2022; 2022 [Abgerufen am: 01.02.2022]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022462>.
2. Karger PharmaForum. Therapie des NSCLC unter geronto-onkologischen Aspekten: Auch ältere Patienten können von einer modernen Zweifachkombination profitieren. Oncol Res

- Treat 2011; 34(10):562–3. Abrufbar unter: URL:
<https://www.karger.com/Article/Pdf/334042>.
3. Prasse A, Waller C, Passlick B, Müller-Quernheim J. Lungenkrebs aus Sicht der Inneren Medizin und Chirurgie. *Der Radiologe* 2010; 50(8):662–8.
 4. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Lungenkarzinom; 2018 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf.
 5. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018; 2021 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile.
 6. Fukui T, Yatabe Y, Kobayashi Y, Tomizawa K, Ito S, Hatooka S et al. Clinicoradiologic characteristics of patients with lung adenocarcinoma harboring EML4-ALK fusion oncogene. *Lung Cancer* 2012; 77(2):319–25.
 7. Tufman ALH, Edelmann M, Gamarra F, Reu S, Borgmeier A, Schrödl K et al. Preselection Based on Clinical Characteristics in German Non–Small-Cell Lung Cancer Patients Screened for EML4-ALK Translocation. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2014; 9(1):109–13.
 8. Sacher AG, Dahlberg SE, Heng J, Mach S, Jänne PA, Oxnard GR. Association Between Younger Age and Targetable Genomic Alterations and Prognosis in Non–Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2016; 2(3):313–20.
 9. Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A, John T. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. *Clin Epidemiol* 2014; 6:423–32.
 10. Fallet V, Cadranet J, Doubre H, Toper C, Monnet I, Chinet T et al. Prospective screening for ALK: clinical features and outcome according to ALK status. *Eur J Cancer* 2014; 50(7):1239–46.
 11. Elsayed M, Bozorgmehr F, Kazdal D, Volckmar A-L, Sültmann H, Fischer JR et al. Feasibility and Challenges for Sequential Treatments in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *Front Oncol* 2021 [Abgerufen am: 27.05.2021]; 11:670483. Abrufbar unter: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8096170/pdf/fonc-11-670483.pdf>.
 12. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 2017; 389(10072):917–29.
 13. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2018; 19(12):1654–67.

14. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(23):2167–77.
15. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(25):2385–94.
16. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18(12):1590–9.
17. Felip E, Shaw AT, Bearz A, Camidge DR, Solomon BJ, Bauman JR et al. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer previously treated with second-generation ALK TKIs. *Ann Oncol* 2021 [Abgerufen am: 27.05.2021]; 32(5):620–30. Abrufbar unter: URL: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2900129-0>.
18. Frost N, Christopoulos P, Kauffmann-Guerrero D, Stratmann J, Riedel R, Schaefer M et al. Lorlatinib in pretreated ALK- or ROS1-positive lung cancer and impact of TP53 co-mutations: results from the German early access program. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2021; 13:1758835920980558.
19. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018; 379(21):2027–39.
20. Novello S, Mazières J, Oh I-J, Castro J de, Migliorino MR, Helland Å et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol* 2018; 29(6):1409–16.
21. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009 [Abgerufen am: 14.05.2021]; 27(26):4247–53. Abrufbar unter: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2744268/pdf/zlj4247.pdf>.
22. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn M-O, Maintz C et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer* 2021; 152:174–84.
23. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet* 2017 [Abgerufen am: 06.07.2017]; 390(10089):29–39.

24. Shaw AT, Bauer TM, Marinis F de, Felip E, Goto Y, Liu G et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(21):2018–29.
25. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001; 91(6):876–87.
26. Nowak D, Huber RM. Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung; 2014 [Abgerufen am: 04.05.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.tumorzentrum-muenchen.de/fileadmin/Downloads/Patientenseite/Experten_Service/Risikofaktoren_aus_Manual_Lunge_2014.pdf.
27. Blackhall FH, Peters S, Bubendorf L, Dafni U, Kerr KM, Hager H et al. Prevalence and Clinical Outcomes for Patients With ALK-Positive Resected Stage I to III Adenocarcinoma: Results From the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32(25):2780–7.
28. Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(1 Suppl):147S-153S.
29. Behr, J., von Wulffen, W., Essler, M., Gallenberger, S., Huber, R. Diagnostik des Lungenkarzinoms. *MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums*; 2014.
30. Huber RM. Lungenkarzinom. *Der Internist* 2006; 47(6):611–22.
31. Choi S, Ryu E. Effects of symptom clusters and depression on the quality of life in patients with advanced lung cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2018; 27(1):e12508.
32. Cleeland CS. Symptom burden: multiple symptoms and their impact as patient-reported outcomes. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2007; 2007(37):16–21.
33. Houlihan NG, Inzeo D, Joyce M, Tyson LB. Symptom Management of Lung Cancer. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2004; 8(6):645–52.
34. Di Maio M, Gridelli C, Gallo C, Manzione L, Brancaccio L, Barbera S et al. Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2004; 90(12):2288–96.
35. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl):149S-160S.
36. Griesinger F, Roeper J, Pöttgen C, Willborn KC, Eberhardt WEE. Brain metastases in ALK-positive NSCLC - time to adjust current treatment algorithms. *Oncotarget* 2018 [Abgerufen am: 20.05.2021]; 9(80):35181–94. Abrufbar unter: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6205553/pdf/oncotarget-09-35181.pdf>.
37. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30(4):419–25.

38. Cella D. Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. *Seminars in Oncology* 2004; 31(6 Suppl 11):16–20.
39. Onkopedia. Leitlinie Lungenkarzinom, nicht kleinzellig (NSCLC); 2021 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
40. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009; 136(1):260–71.
41. Reinmuth N, Gröschel A, Schumann C, Sebastian M, Wiewrodt R, Reck M. Therapieempfehlung für das metastasierte nicht-kleinzellige Lungenkarzinom. *Pneumologie* 2016; 70(09):567–78.
42. Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *Oncologist* 2018 [Abgerufen am: 03.09.2021]; 23(7):844–8. Abrufbar unter: URL: <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1634/theoncologist.2017-0659?download=true>.
43. Reinmuth N, Gröschel A, Schumann C, Sebastian M, Wiewrodt R, Reck M. Aktualisierte Therapieempfehlung metastasiertes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom. *Pneumologie* 2018; 72(02):138–54.
44. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6):649–55.
45. Reck M, Popat S, Reinmuth N, Ruyscher D de, Kerr KM, Peters S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3:iii27-39.
46. Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC: Survival; 2021 [Abgerufen am: 14.12.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
47. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D-W et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* 2020; 31(8):1056–64.
48. Pacheco JM, Gao D, Smith D, Purcell T, Hancock M, Bunn P et al. Natural History and Factors Associated with Overall Survival in Stage IV ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2019 [Abgerufen am: 09.09.2021]; 14(4):691–700. Abrufbar unter: URL: <https://www.jto.org/action/showPdf?pii=S1556-0864%2818%2933533-0>.
49. Peled N, Gillis R, Kilickap S, Froesch P, Orlov S, Filippova E et al. GLASS: Global Lorlatinib for ALK(+) and ROS1(+) retrospective Study: real world data of 123 NSCLC patients. *Lung Cancer* 2020; 148:48–54.

50. Britschgi C, Addeo A, Rechsteiner M, Delaloye R, Früh M, Metro G et al. Real-World Treatment Patterns and Survival Outcome in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Front Oncol* 2020; 10:1299.
51. Davies J, Martinec M, Delmar P, Coudert M, Bordogna W, Golding S et al. Comparative effectiveness from a single-arm trial and real-world data: alectinib versus ceritinib. *J Comp Eff Res* 2018 [Abgerufen am: 06.09.2021]; 7(9):855–65. Abrufbar unter: URL: <https://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/cer-2018-0032>.
52. Davis KL, Kaye JA, Masters ET, Iyer S. Real-world outcomes in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with crizotinib. *Curr Oncol* 2018 [Abgerufen am: 07.09.2021]; 25(1):e40-e49. Abrufbar unter: URL: <https://www.rtihs.org/sites/default/files/29252%20%20Davis%202018%20Real-world%20outcomes%20in%20patients%20with%20ALK-positive%20non-small%20cell%20lung%20cancer%20treated%20with%20crizotinib.pdf>.
53. Gibson AJ, Box A, Dean ML, Elegbede AA, Hao D, Sangha R et al. Retrospective Real-World Outcomes for Patients With ALK-Rearranged Lung Cancer Receiving ALK Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors. *JTO Clinical and Research Reports* 2021 [Abgerufen am: 07.09.2021]; 2(4):100157. Abrufbar unter: URL: <https://www.jtocrr.org/action/showPdf?pii=S2666-3643%2821%2900016-3>.
54. Jahanzeb M, Lin HM, Pan X, Yin Y, Wu Y, Nordstrom B et al. Real-World Treatment Patterns and Progression-Free Survival Associated with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Tyrosine Kinase Inhibitor Therapies for ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist* 2020 [Abgerufen am: 07.09.2021]; 25(10):867–77. Abrufbar unter: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7543352/pdf/ONCO-25-867.pdf>.
55. Hardtstock F, Myers D, Li T, Cizova D, Maywald U, Wilke T et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis. *BMC Cancer* 2020 [Abgerufen am: 07.09.2021]; 20(1):260. Abrufbar unter: URL: <https://bmccancer.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12885-020-06738-z.pdf>.
56. Gainor JF, Tan DSW, Pas T de, Solomon BJ, Ahmad A, Lazzari C et al. Progression-Free and Overall Survival in ALK-Positive NSCLC Patients Treated with Sequential Crizotinib and Ceritinib. *Clin Cancer Res* 2015 [Abgerufen am: 09.09.2021]; 21(12):2745–52. Abrufbar unter: URL: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/21/12/2745.full-text.pdf>.
57. Duruisseaux M, Besse B, Cadranet J, Pérol M, Mennecier B, Bigay-Game L et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget* 2017 [Abgerufen am: 29.10.2021]; 8(13):21903–17. Abrufbar unter: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5400633/pdf/oncotarget-08-21903.pdf>.
58. Rangachari D, Le X, Shea M, Huberman MS, VanderLaan PA, Kobayashi SS et al. Cases of ALK-Rearranged Lung Cancer with 5-Year Progression-Free Survival with Crizotinib as Initial Precision Therapy. *J Thorac Oncol* 2017 [Abgerufen am: 08.09.2021];

- 12(11):e175-e177. Abrufbar unter: URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5659921/pdf/nihms883929.pdf>.
59. Yoshioka H, Hida T, Nokihara H, Morise M, Kim YH, Azuma K et al. Final OS analysis from the phase III j-alex study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in Japanese ALK-inhibitor naïve ALK -positive non-small cell lung cancer (ALK + NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(15_suppl):9022.
60. Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S, Brahmer JR, Ellis PM et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(9):1040–91.
61. Cao Z, Gao Q, Fu M, Ni N, Pei Y, Ou W-B. Anaplastic lymphoma kinase fusions: Roles in cancer and therapeutic perspectives. *Oncol Lett* 2019 [Abgerufen am: 04.05.2021]; 17(2):2020–30. Abrufbar unter: URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6341817/pdf/ol-17-02-2020.pdf>.
62. Jiang B-H, Liu L-Z. PI3K/PTEN signaling in angiogenesis and tumorigenesis. *Adv Cancer Res* 2009; 102:19–65.
63. Roskoski R. Anaplastic lymphoma kinase (ALK): structure, oncogenic activation, and pharmacological inhibition. *Pharmacol Res* 2013 [Abgerufen am: 04.05.2021]; 68(1):68–94. Abrufbar unter: URL: <http://www.brimr.org/Reprints/141.pdf>.
64. Chan BA, Hughes BGM. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4(1):36–54.
65. Hirsch FR, Suda K, Wiens J, Bunn PA. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer. *The Lancet* 2016; 388(10048):1012–24.
66. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448(7153):561–6.
67. Ou S-HI, Zhu VW, Nagasaka M. Catalog of 5' Fusion Partners in ALK-positive NSCLC Circa 2020. *JTO Clinical and Research Reports* 2020; 1(1):100015.
68. Chapman AM, Sun KY, Ruestow P, Cowan DM, Madl AK. Lung cancer mutation profile of EGFR, ALK, and KRAS: Meta-analysis and comparison of never and ever smokers. *Lung Cancer* 2016; 102:122–34.
69. Rothe A. Diagnose und Therapie des Lungenkarzinoms: Umfassende und stringente Versorgung im Verbund [Perspektiven der Onkologie]. *Deutsches Ärzteblatt* 2019; 2019(2):4–11.
70. Novartis Europharm Limited. Zykadia® 150 mg Hartkapseln: Stand der Information: April 2021; 2021 [Abgerufen am: 15.12.2021]. Abrufbar unter: URL:
<https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020658>.
71. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XALKORI® 200 mg/ 250 mg Hartkapseln: Stand der Information: Juli 2021; 2021 [Abgerufen am: 15.12.2021]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014260>.

72. Roche Pharma AG. Alecensa® 150 mg Hartkapseln: Stand der Information: September 2021; 2021 [Abgerufen am: 15.12.2021]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021499>.
73. Takeda Pharma A/S. Alunbrig® 30 mg/ 90 mg/ 180 mg Filmtabletten: Stand der Information: August 2020; 2020 [Abgerufen am: 15.12.2021]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022304>.
74. Huang L, Jiang S, Shi Y. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001-2020). *J Hematol Oncol* 2020; 13(1):143.
75. Guérin A, Sasane M, Zhang J, Culver KW, Dea K, Nitulescu R et al. Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. *Journal of medical economics* 2015; 18(4):312–22.
76. Petrelli F, Lazzari C, Ardito R, Borgonovo K, Bulotta A, Conti B et al. Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: A systematic review and pooled analysis of 21 studies. *PLOS ONE* 2018; 13(7):e0201425.
77. Chamberlain MC, Baik CS, Gadi VK, Bhatia S, Chow LQM. Systemic therapy of brain metastases: non-small cell lung cancer, breast cancer, and melanoma. *Neuro Oncol* 2017 [Abgerufen am: 20.05.2021]; 19(1):i1-i24. Abrufbar unter: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5193029/pdf/now197.pdf>.
78. Healey N. Better treatments for lung cancer that spreads to the brain. *Nature* 2020; 587(7834):S14-S15.
79. Aldea M, Besse B, Hendriks LEL. ALK Inhibitors in ALK-positive NSCLC with Central Nervous System Metastases. *European Oncology & Haematology* 2020 [Abgerufen am: 20.05.2021]; 16(1):18. Abrufbar unter: URL: https://touchoncology.com/wp-content/uploads/sites/2/2020/08/touchONC_EU_16.1_p18-21.pdf.
80. Ernani V, Stinchcombe TE. Management of Brain Metastases in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract* 2019; 15(11):563–70.
81. Fuchs J, Früh M, Papachristofilou A, Bubendorf L, Häuptle P, Jost L et al. Resection of isolated brain metastases in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients – evaluation of outcome and prognostic factors: A retrospective multicenter study. *PLOS ONE* 2021; 16(6):e0253601.
82. Katayama R, Sakashita T, Yanagitani N, Ninomiya H, Horiike A, Friboulet L et al. P-glycoprotein Mediates Ceritinib Resistance in Anaplastic Lymphoma Kinase-rearranged Non-small Cell Lung Cancer. *EBioMedicine* 2016 [Abgerufen am: 26.05.2021]; 3:54–66. Abrufbar unter: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4739423/pdf/main.pdf>.
83. Collier TL, Normandin MD, Stephenson NA, Livni E, Liang SH, Wooten DW et al. Synthesis and preliminary PET imaging of ¹¹C and ¹⁸F isotopologues of the ROS1/ALK inhibitor lorlatinib. *Nat Commun* 2017; 8:15761.

84. Collier TL, Maresca KP, Normandin MD, Richardson P, McCarthy TJ, Liang SH et al. Brain Penetration of the ROS1/ALK Inhibitor Lorlatinib Confirmed by PET. *Mol Imaging* 2017 [Abgerufen am: 28.04.2021]; 16:1536012117736669. Abrufbar unter: URL: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1536012117736669>.
85. Johnson TW, Richardson PF, Bailey S, Brooun A, Burke BJ, Collins MR et al. Discovery of (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(metheno)pyrazolo[4,3-h]2,5,11-benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ros oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK-resistant mutations. *J Med Chem* 2014; 57(11):4720–44.
86. Bauer TM, Shaw AT, Johnson ML, Navarro A, Gainor JF, Thurm H et al. Brain Penetration of Lorlatinib: Cumulative Incidences of CNS and Non-CNS Progression with Lorlatinib in Patients with Previously Treated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Target Oncol* 2020; 15(1):55–65.
87. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov* 2016; 6(10):1118–33.
88. Yoda S, Lin JJ, Lawrence MS, Burke BJ, Friboulet L, Langenbucher A et al. Sequential ALK Inhibitors Can Select for Lorlatinib-Resistant Compound ALK Mutations in ALK-Positive Lung Cancer. *Cancer Discov* 2018; 8(6):714–29.
89. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2012; 18(5):1472–82.
90. Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Lin C-C, Soo RA et al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37(16):1370–9.
91. Dagogo-Jack I, Rooney M, Lin JJ, Nagy RJ, Yeap BY, Hubbeling H et al. Treatment with Next-Generation ALK Inhibitors Fuels Plasma ALK Mutation Diversity. *Clin Cancer Res* 2019 [Abgerufen am: 27.05.2021]; 25(22):6662–70. Abrufbar unter: URL: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/clinres/25/22/6662.full.pdf>.
92. Okada K, Araki M, Sakashita T, Ma B, Kanada R, Yanagitani N et al. Prediction of ALK mutations mediating ALK-TKIs resistance and drug re-purposing to overcome the resistance. *EBioMedicine* 2019; 41:105–19.
93. Solomon B, Bauer TM, Marinis F de, Felip E, Goto Y, Liu G et al. Lorlatinib vs crizotinib in the first-line treatment of patients (pts) with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the phase III CROWN study. *Annals of Oncology* 2020 [Abgerufen am: 14.04.2021]; 31:S1180-S1181. Abrufbar unter: URL: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2942364-6>.

94. Naito T, Shiraishi H, Fujiwara Y. Brigatinib and lorlatinib: their effect on ALK inhibitors in NSCLC focusing on resistant mutations and central nervous system metastases. *Jpn J Clin Oncol* 2021; 51(1):37–44.
95. Zhang SS, Nagasaka M, Zhu VW, Ou S-HI. Going beneath the tip of the iceberg. Identifying and understanding EML4-ALK variants and TP53 mutations to optimize treatment of ALK fusion positive (ALK+) NSCLC. *Lung Cancer* 2021; 158:126–36. Abrufbar unter: URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169500221004396>.
96. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol* 2019; 14(7):1233–43.
97. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC, Han J-Y, Hochmair MJ et al. Brigatinib versus Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Final Results of the Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol* 2021; 16(12):2091–108. Abrufbar unter: URL: <https://dialog.proquest.com/professional/docview/2574428576?accountid=207779>.
98. Bauer TM, Felip E, Solomon BJ, Thurm H, Peltz G, Chioda MD et al. Clinical Management of Adverse Events Associated with Lorlatinib. *Oncologist* 2019 [Abgerufen am: 10.09.2021]; 24(8):1103–10. Abrufbar unter: URL: <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1634/theoncologist.2018-0380?download=true>.
99. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JCH, Han J-Y, Hochmair MJ et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor–Naive ALK-Positive Non–Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(31):3592–603.
100. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer - Version 4.2021: Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines); 2021 [Abgerufen am: 23.12.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
101. Peters S, Mok TSK, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D-W et al. Updated overall survival (OS) and safety data from the randomized, phase III ALEX study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced ALK + NSCLC. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(15_suppl):9518.
102. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); 2018 [Abgerufen am:

26.05.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21_AM-RL-XII_Alectinib_D-326_TrG.pdf.

103. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brigatinib (Neues Anwendungsgebiet: NSCLC, ALK+, ALK-Inhibitor-naive Patienten); 2020 [Abgerufen am: 26.05.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6935/2020-10-15_AM-RL_XII_Brigatinib_D-542_TrG.pdf.
104. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten: (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt.; 2021 [Abgerufen am: 05.05.2021]. Abrufbar unter: URL: www.krebsdaten.de/abfrage.
105. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland; 2020 [Abgerufen am: 14.12.2021]. Abrufbar unter: URL: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf.
106. Tumorregister München. ICD-10 C34: Kleinzell. BC: Survival; 2021 [Abgerufen am: 14.12.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34S_G-ICD-10-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf.
107. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib); 2020 [Abgerufen am: 03.05.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf.
108. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); 2019 [Abgerufen am: 02.07.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf.
109. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lorlatinib; 2019 [Abgerufen am: 03.05.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6147/2019-11-22_AM-RL-XII_Lorlatinib_D-451_TrG.pdf.
110. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage

Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1):39–51.

111. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin); 2020 [Abgerufen am: 03.05.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6472/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-486_TrG.pdf.
112. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet); 2016 [Abgerufen am: 23.03.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-RL-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf.
113. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A15-59 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2016 [Abgerufen am: 02.07.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf.
114. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit; 2021 [Abgerufen am: 10.05.2021]. Abrufbar unter: URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html>.
115. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar - Dezember 2020; 2021 [Abgerufen am: 10.05.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2020_bf.pdf.
116. Pfizer Europe MA EEIG. Herleitung der Zielpopulation; 2022.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lorlatinib	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Kontinuierlich 1 x 100 mg pro Tag	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Alectinib	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Kontinuierlich 2 x 600 mg pro Tag	365	1
Brigatinib	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.	Kontinuierlich 1. Jahr: Behandlungstag 1-7: 90 mg pro Tag; Behandlungstage 8-365: 180 mg pro Tag Folgejahre: 180 mg pro Tag	365	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC, <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>; mg, Milligramm</p> <p>Quellen: (1–3)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Behandlungsmodi für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die vom G-BA festgelegten zVT werden basierend auf den jeweiligen Fachinformationen (spezifischer Abschnitt für NSCLC) dargestellt (1–4).

Da in den Fachinformationen jeweils keine Angaben zur maximalen Anzahl der Behandlungszyklen gemacht werden, wurde die Behandlungsdauer jeweils rechnerisch auf 1 Jahr (365 Tage) normiert.

Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer der einzelnen Wirkstoffe

Zu bewertendes Arzneimittel (Lorlatinib)

Laut der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 100 mg Lorlatinib täglich. Bei Zugrundelegung von 365 Tagen pro Kalenderjahr mit einer kontinuierlichen Einnahme ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage pro Jahr (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapien (Alectinib, Brigatinib)

Alectinib

Gemäß der Fachinformation von Alectinib liegt die empfohlene Dosis bei 1.200 mg pro Tag. Da keine maximale Behandlungsdauer in der Fachinformation angegeben ist, wird von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen. Es ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage pro Jahr (2).

Brigatinib

Laut Fachinformation von Brigatinib liegt die empfohlene Dosis in den ersten 7 Tagen bei 90 mg pro Tag, danach 180 mg pro Tag. Da keine maximale Behandlungsdauer in der Fachinformation angegeben ist, wird von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen. Es ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage pro Jahr (3).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Lorlatinib	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Alectinib	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Kontinuierlich	365
Brigatinib	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.	Kontinuierlich	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC, <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i></p> <p>Quellen: (1–3)</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lorlatinib	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	365	1 x 100 mg pro Tag	1 x 100 mg/Tag an 365 Tagen = 36.500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Alectinib	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , NSCLC), die zuvor nicht mit einem	365	2 x 600 mg pro Tag	2 x 600 mg/Tag an 365 Tagen = 438.000 mg

	ALK-Inhibitor behandelt wurden			
Brigatinib	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.	365	1. Jahr: Behandlungstage 1-7: 1 x 90 mg pro Tag Behandlungstage 8-365: 1 x 180 mg pro Tag Folgejahre: 1 x 180 mg pro Tag	1. Jahr: 7 x 90 mg/Tag + 358 x 180 mg = 65.070 mg Folgejahre: 365 x 180 mg = 65.700 mg
Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC, <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> ; mg, Milligramm Quellen: (1–3)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe für alle Wirkstoffe in der Tabelle 3-13 werden basierend auf den jeweiligen Fachinformationen (spezifischer Abschnitt für NSCLC) dargestellt (1–3).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient errechnet sich durch Multiplikation des Verbrauchs pro Gabe mit den Behandlungstagen pro Jahr.

$$\text{Verbrauch pro Gabe} \times \text{Behandlungstage pro Jahr} = \text{Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient}$$

Die ALK-Inhibitoren Lorlatinib, Brigatinib und Alectinib werden jeweils unabhängig von der Körperoberfläche dosiert.

Da in den Fachinformationen zu den jeweiligen Wirkstoffen keine maximale Behandlungsdauer angegeben wird sowie die Behandlung bis zum Krankheitsprogress bzw. bis zur Unverträglichkeit fortgeführt werden soll, welche sich patientenindividuell unterscheidet, wird jeweils von einer kontinuierlichen Therapiedauer über 1 Jahr hinweg gemäß Verfahrensordnung ausgegangen (5).

Nachfolgend werden das zu bewertende Arzneimittel sowie die zVT hinsichtlich der verfügbaren Wirkstärken charakterisiert. Die Auswahl der in der Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgt durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten pro Behandlungstag.

Zu bewertendes Arzneimittel (Lorlatinib)

Lorlatinib wird täglich in einer Wirkstärke von 100 mg als orale Darreichungsform gegeben, wodurch sich bei einer kontinuierlichen Verabreichung über 365 Behandlungstage ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 36.500 mg (365 Tabletten) ergibt (1).

*Zweckmäßige Vergleichstherapien: (Alectinib, Brigatinib)*Alectinib

Alectinib wird täglich in einer Wirkstärke von 1.200 mg als orale Darreichungsform gegeben, wodurch sich bei einer kontinuierlichen Verabreichung über 365 Behandlungstage ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 438.000 mg (2.920 Hartkapseln à 150 mg) ergibt (2).

Brigatinib

Brigatinib wird in den ersten 7 Tagen mit einer Wirkstärke von 90 mg gegeben, im Anschluss erhöht sich die Wirkstärke auf 180 mg pro Tag. Daraus errechnet sich ein Jahresverbrauch von 65.070 mg für das erste Jahr und 65.700 mg für die Folgejahre (3).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Lorlatinib (1) PZN: 14218582	LORVIQUA 100 mg Filmtabletten, 30 St.: 5.409,56 €	5.102,14 € (1,77 € ^a ; 305,65 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Alectinib (2) PZN: 11287648	ALECENSA 150 mg Hartkapseln, 224 St.: 5.976,87 €	5.637,05 € (1,77 € ^a ; 338,05 € ^b)
Brigatinib (3) PZN: 15232070	ALUNBRIG Starterpack. 90 mg 7 St. + 180 mg 21 St. Filmtabletten: 6.011,83 €	5.670,01 € (1,77 € ^a ; 340,05 € ^b)
Brigatinib (3) PZN: 15232064	ALUNBRIG 180 mg Filmtabletten, 21 St.: 6.011,83 €	5.670,01 € (1,77 € ^a ; 340,05 € ^b)
Abkürzungen: GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; PZN, Pharmazentralnummer; St., Stück; mg, Milligramm; PZN, Pharmazentralnummer a: Rabatt nach § 130 SGB V b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V Stand: 15. Dezember 2021		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kostenangaben der Arzneimittel wurden der LAUER-Liste mit Stand vom 15.12.2021 entnommen. Bei der Wahl des wirtschaftlichsten Präparats werden jeweils die größten verfügbaren Packungsgrößen mit der höchsten verfügbaren Reichweite zur Berechnung herangezogen. Zuzahlungen der Patienten wurden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend des Methodenpapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (6) und der Verfahrensordnung des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (5) nicht berücksichtigt.

Die Kosten für Arzneimittel berechnen sich demnach wie folgt:

$$\text{GKV Kosten des Arzneimittels} = \text{Apothekenverkaufspreis} - \text{Apothekenabschlag (1,77 €)} - \text{weitere gesetzlich vorgeschriebene Rabatte}$$

So beträgt beispielsweise der Apothekenverkaufspreis von Lorlatinib 5.409,56 € (inklusive 19 % Mehrwertsteuer). Zur Berechnung der effektiven Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung wurden vom Apothekenverkaufspreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs.1) und § 130a SGB V (Abs.1 und 1a) abgezogen: Der Apothekenrabatt beträgt für das Jahr 2022 1,77 € (§ 130 SGB V Abs.1), der gesetzliche Abschlag des Herstellers beläuft sich auf 7 % des Herstellerabgabepreises (§ 130a SGB V Abs.1 und 1a).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lorlatinib	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Alectinib	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	-	-	-
Brigatinib	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.	-	-	-
Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; GKV, gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC, <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> Quellen: (1–3)				

Nicht zutreffend.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusätzliche GKV-Leistungen

Die jeweiligen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden bezüglich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen unter entsprechender Therapie durchsucht. Für die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden nur diejenigen Leistungen berücksichtigt, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen. Leistungen, die bei allen Therapien durchgeführt werden, wie z. B. Routineuntersuchungen oder ambulante Betreuung, wurden nicht in die Rechnung mitaufgenommen. Es wurden nur Leistungen berücksichtigt, die unter der jeweiligen Therapie zwingend notwendig sind. Es ergaben sich damit weder für Lorlatinib, noch für Brigatinib oder Alectinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Testung auf eine ALK-Mutation

Sowohl die deutsche S3-Leitlinie als auch internationale Leitlinien empfehlen routinemäßiges Testen auf eine ALK-Translokation vor Beginn der Erstlinientherapie (7–9). Da diese Testung jedoch allen Wirkstoffen regelhaft und gleichermaßen vorausgeht, werden die Kosten hierfür in diesem Dossier nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
NA	NA

Nicht zutreffend.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Lorlatinib	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Alectinib	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	-	-
Brigatinib	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung cancer</i> , NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.	-	-

Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; GKV, gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC, *Non-Small Cell Lung Cancer*

Quellen: (1–3)

Nicht zutreffend.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lorlatinib	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	62.076,04 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	62.076,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Alectinib	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-	73.482,97 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	73.482,97 €

	Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden				
Brigatinib	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.	1. Jahr: 73.912,63 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	1. Jahr: 73.912,63 €
		Folgejahre: 73.912,63 €			Folgejahre: 73.912,63 €
Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; GKV, gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC, <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> Quelle: (10)					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In den letzten Jahren ist bei der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC ein starker Wandel zu beobachten. Das Aufkommen zielgerichteter Therapien hat den Therapialgorithmus der Patienten mit einem ALK-positivem NSCLC deutlich verändert. So stand mit der Zulassung

von Crizotinib im Jahr 2012 erstmals eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung, so dass die Chemotherapie als langjähriger Therapiestandard abgelöst werden konnte (11).

Mit der Zulassung von Ceritinib und Alectinib in den Jahren 2015 und 2017 folgten alsbald ALK-Inhibitoren der zweiten Generation, die zunächst für eine Behandlung von Patienten angewendet wurden, die unter Crizotinib einen Progress erlitten, aber nach Zulassungserweiterungen auch für die Erstlinientherapie von Patienten mit ALK-positivem NSCLC eingesetzt werden konnten (11).

Neben den oben genannten Wirkstoffen ist mittlerweile auch Brigatinib im Anwendungsgebiet zugelassen (3). Die Versorgungslandschaft des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC erwies sich damit in den letzten Jahren als besonders dynamisch. Eine Abschätzung der Versorgungsanteile von Lorlatinib ist demnach mit großer Unsicherheit behaftet.

Die Therapie mit ALK-Inhibitoren wie Lorlatinib setzt die molekularbiologische Testung auf eine ALK-Translokation voraus (7–9). Es ist jedoch davon auszugehen, dass derzeit immer noch nicht alle Patienten im Anwendungsgebiet getestet und zielgerichtet behandelt werden.

Es ist anzunehmen, dass eine Therapie mit Lorlatinib überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt wird. Die Applikation erfolgt in oraler Form und die Patienten benötigen zumeist keine stationäre Versorgung.

Laut Fachinformation liegen für Lorlatinib Gegenanzeigen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile der Darreichungsform sowie bei gleichzeitiger Anwendung starker CYP3A4/5-Induktoren vor (1).

Es ist davon auszugehen, dass Lorlatinib aufgrund der patientenrelevanten Vorteile vor allem beim PFS und der geringen Abbruchrate zukünftig eine hohe Bedeutung in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, haben wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Abschätzung der möglichen Änderungen der Versorgungsanteile in der Zukunft ist aufgrund der oben beschriebenen hohen Dynamik im Anwendungsgebiet nicht möglich. Es ergeben sich keine Änderungen der Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei

der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zu den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2 sowie 3.3.4 wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1–3). Die Fachinformationen wurden dem Fachinformationsservice entnommen.

Die Kosten für Abschnitt 3.3.3 wurden der Lauer-Fischer-Taxe entnommen, Stand 15.12.2021. Die Berechnungsgrundlage der gesetzlichen Rabatte basiert auf §§ 130 und 130a SGB V.

Die Angaben des Abschnitts 3.3.5 ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den vorhergehenden Abschnitten.

Dem Abschnitt 3.3.6 liegen Informationen von Fachinformationen sowie zuvor identifizierter Leitlinien zugrunde. Zudem wurde eine orientierende Recherche zur Behandlungssituation des ALK-positiven NSCLC durchgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Lorviqua® 25 mg/ 100 mg Filmtabletten: Stand der Information: Januar 2022; 2022 [Abgerufen am: 01.02.2022]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022462>.
2. Roche Pharma AG. Alecensa® 150 mg Hartkapseln: Stand der Information: September 2021; 2021 [Abgerufen am: 15.12.2021]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021499>.

3. Takeda Pharma A/S. Alunbrig® 30 mg/ 90 mg/ 180 mg Filmtabletten: Stand der Information: August 2020; 2020 [Abgerufen am: 15.12.2021]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022304>.
4. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XALKORI® 200 mg/ 250 mg Hartkapseln: Stand der Information: Juli 2021; 2021 [Abgerufen am: 15.12.2021]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014260>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung; 2021 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/a8c7ee220d417aec79fd1420bcc30151/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.1; 2022 [Abgerufen am: 26.01.2022]. Abrufbar unter: URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
7. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Lungenkarzinom; 2018 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf.
8. Onkopedia. Leitlinie Lungenkarzinom, nicht kleinzellig (NSCLC); 2021 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
9. ESMO. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; 2020 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>.
10. Pfizer Europe MA EEIG. Jahrestherapiekosten; 2022.
11. Sgambato A, Casaluce F, Maione P, Gridelli C. Targeted therapies in non-small cell lung cancer: a focus on ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018; 18(1):71–80.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen im folgenden Abschnitt basieren auf der aktuellen deutschen Fachinformation von Lorlatinib (Lorviqua®) mit Stand vom Januar 2022 (1).

Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:

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

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 Lorviqua 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

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 3-19: Allgemeine empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen für Lorviqua®

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 3-20 aufgeführt.

Tabelle 3-20: 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)	<ul style="list-style-type: none"> Einleiten oder Anpassen einer lipidsenkenden Therapie^b gemäß der entsprechenden Fachinformation; Behandlung mit Lorlatinib bei gleicher Dosis fortsetzen.
<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> Mäßige Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert zwischen 301 und 500 mg/dl bzw. 3,43 und 5,7 mmol/l)	

Nebenwirkung ^a	Lorlatinib-Dosierung
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.
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis	

Nebenwirkung ^a	Lorlatinib-Dosierung
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.

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 Antihypertonicum 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	

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)

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

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

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

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

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-P-450 (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-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

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.

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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der Produktinformation (EPAR – *Product Information*) von Lorlatinib entnommen.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (*European Union Reference Dates List*, EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

- **Wirksamkeitsstudie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study):** Zur weiteren Bestätigung der Wirksamkeit von Lorlatinib bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, legt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse einschließlich der Daten zum Gesamtüberleben (OS) der Phase-III-Studie CROWN (B7461006) zum Vergleich von Lorlatinib mit Crizotinib unter selbigen Bedingungen vor.
- Der klinische Studienbericht wird vorgelegt bis: 30. Juni 2025.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Angaben zu den Sicherheitsaspekten, der Pharmakovigilanzpläne sowie den Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem EU *Risk Management Plan* (RMP; Version 4.1) entnommen (2).

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Sicherheitsaspekte

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	ZNS-Auswirkungen Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis
Wichtige potentielle Risiken	AV-Block Pankreatitis Embryofetale Toxizität
Fehlende Informationen	Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz

Tabelle 3-22: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Termin der Einreichung
Kategorie 1 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche Bedingungen der Zulassung sind				
Keine				
Kategorie 2 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche spezifische Verpflichtungen (<i>Specific Obligations</i>) im Zusammenhang mit einer Zulassung unter besonderen Bedingungen oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen unterliegen				
Keine				
Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
Lorlatinib Hepatic Impairment Trial (B7461009)	Minimierung der Toxizität bei Patienten mit Leberinsuffizienz	Fehlende Informationen für Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz	Finale Protokolleinreichung Studienende Finaler Bericht	09.07.2018 31.03.2023 28.02.2024

Tabelle 3-23: Geplante und laufende Wirksamkeitsstudien nach Zulassung, welche Bedingung für die Zulassung oder andere spezifischen Verpflichtungen (*Specific Obligations*) sind

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Wirksamkeitsbedenken	Meilensteine	Termin der Einreichung
Wirksamkeitsstudien, welche Bedingung für die Zulassung sind				
A Phase 3, randomized, open label study of lorlatinib (PF-06463922) monotherapy versus crizotinib monotherapy in the first line treatment of patients with advanced ALK positive NSCLC (B7461006) Laufend	Der primäre Endpunkt der Wirksamkeit: PFS basierend auf verblindetem unabhängigem Prüfkomitee nach RECIST-Kriterien (v1.1) Sicherheit und Verträglichkeit von Lorlatinib	Die Bestätigung, dass Lorlatinib als Monotherapie das PFS gegenüber Crizotinib als Monotherapie bei behandlungs-naiven Patienten mit ALK-positivem NSCLC verlängert. Zusätzliche Daten für OS werden verfügbar sein.	Klinischer Studienbericht	30.06.2025
Wirksamkeitsstudien, welche spezifische Verpflichtungen (<i>Specific Obligations</i>) im Zusammenhang mit einer Zulassung unter besonderen Bedingungen oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen unterliegen				

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Wirksamkeitsbedenken	Meilensteine	Termin der Einreichung
PAES: Single-arm study of lorlatinib in patients with advanced ALK positive NSCLC whose disease progressed after one prior second-generation ALK TKI (B7461027) Laufend	Der primäre Endpunkt: objektives Ansprechen (objektive Ansprechrate, <i>Objective Response Rate</i> , ORR) auf der Grundlage einer unabhängigen zentralen Untersuchung (<i>Independent Central Review</i>), bewertet nach RECIST 1.1.	Die Bestätigung der Wirksamkeit im bedingt zugelassenen 2L-Setting, d. h. nach Alectinib oder Ceritinib.	Klinischer Studienbericht	30.06.2024

Tabelle 3-24: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen
Wichtige identifizierte Risiken		
ZNS-Auswirkungen	Routinemäßige Risikokommunikation Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), Abschnitt 4.7 (Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen). Zusätzliche Aktivitäten keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen <i>Follow-up</i> Fragebogen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten keine
Interstitielle Lungenerkrankung / Pneumonitis	Routinemäßige Risikokommunikation Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen). Zusätzliche Aktivitäten keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen keine

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen
		Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten keine
Wichtige potentielle Risiken		
AV-Block	<p>Routinemäßige Risikokommunikation Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten keine</p>
Pankreatitis	<p>Routinemäßige Risikokommunikation Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten keine</p>
Embryofetale Toxizität	<p>Routinemäßige Risikokommunikation Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) und Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen keine</p>

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen
		Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten keine
Fehlende Informationen		
Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz	Routinemäßige Risikokommunikation Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften). Zusätzliche Aktivitäten keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten Lorlatinib Hepatic Impairment Trial (B7461009)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die bereits genannten Anforderungen hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Produktinformation (EPAR-Product Information), der Fachinformation und dem aktuellen RMP von Lorlatinib entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Lorviqua® 25 mg/ 100 mg Filmtabletten: Stand der Information: Januar 2022; 2022 [Abgerufen am: 01.02.2022]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022462>.
2. Pfizer Europe MA EEIG. Lorlatinib (PF-06463922) Risk Management Plan: RMP Version number: 4.1; 2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern

dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientengruppen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Gezielte Untersuchung einer/eines krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden Translokation/ Fusionsgens	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	ja
2	Quantitative Bestimmung von Cholesterin und Triglyceriden	Die Anwendung von Lorlatinib wird mit einem Anstieg der Serumwerte für Cholesterin und Triglyceride in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Die mediane Dauer bis zum Auftreten eines schwerwiegenden Anstiegs der Serumwerte für Cholesterin bzw. Triglyceride beträgt 104 Tage (Spanne: 29-518 Tage) bzw. 120 Tage (Spanne: 15-780 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). Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Hyperlipidämie	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	EKG-Monitoring	<p>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). 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).</p> <p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Atrioventrikulärer Block</p>	nein
4	Kardiales Monitoring, einschließlich Beurteilung der LVEF	<p>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.</p>	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)	
5	Quantitative Bestimmung der Lipase und Amylase	<p>Bei Patienten, die Lorlatinib erhielten, traten erhöhte Lipase- und/ oder Amylasewerte auf (siehe Abschnitt 4.8). Die mediane Dauer bis zum Auftreten erhöhter Lipase- bzw. Amylasewerte im Serum beträgt 141 Tage (Spanne: 1-1091 Tage) bzw. 138 Tage (Spanne: 1-1112 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).</p> <p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Erhöhte Lipase- und Amylasewerte</p>	nein
6	Blutdruckmessung	<p>Bei mit Lorlatinib behandelten Patienten wurde über Hypertonie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). 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).</p> <p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Hypertonie</p>	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
7	Quantitative Bestimmung der Blutglucose	Bei mit Lorlatinib behandelten Patienten ist Hyperglykämie aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Vor Beginn der Behandlung mit Lorlatinib sollte die Nüchternblutglucose 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). Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Hyperglykämie	nein
8	Untersuchung der Lunge zum Ausschluss einer Interstitiellen 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). 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). Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis	nein
<p>Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; AV, Atrioventrikulär; EKG, Elektrokardiogramm; GKV, gesetzliche Krankenversicherung; ILD, Interstitielle Lungenerkrankung (<i>Interstitial Lung Disease</i>); LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; ms, Millisekunden; NSCLC, <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i></p> <p>Quelle: (1)</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Fachinformation: Januar 2022

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung

erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/ Quartal) an.

EBM-Version in der Fassung mit Wirkung vom 1. Januar 2022 (2)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Lorviqua® 25 mg/ 100 mg Filmtabletten: Stand der Information: Januar 2022; 2022 [Abgerufen am: 01.02.2022]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022462>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 1. Quartal 2022 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2022.pdf.