



IQWiG-Berichte – Nr. 1365

**Lorlatinib  
(NSCLC) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A22-31  
Version: 1.0  
Stand: 30.05.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Lorlatinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

25.02.2022

## **Interne Auftragsnummer**

A22-31

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Ivona Djuric
- Moritz Felsch
- Deborah Ingenhag-Reister
- Ulrike Lampert
- Prateek Mishra
- Katrin Nink
- Dominik Schierbaum
- Kathrin Wohlhöfner

### **Schlagwörter:**

Lorlatinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT03052608, NCT02737501

### **Keywords:**

Lorlatinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT03052608, NCT02737501

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>8</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	9
2.3.2 Studiencharakteristika .....	10
2.3.2.1 Studiendesign der Studien CROWN und ALTA-1L .....	10
2.3.2.2 Geplante Dauer der Nachbeobachtung .....	17
2.3.2.3 Datenschnitte .....	18
2.3.2.4 Patientencharakteristika .....	19
2.3.2.5 Behandlungs- und Beobachtungsdauer.....	22
2.3.2.6 Folgetherapien .....	24
2.3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich .....	26
2.3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) .....	29
2.3.5 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	29
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>30</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	30
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	33
2.4.3 Ergebnisse .....	34
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	37
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>37</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	38
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	38
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>40</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch         bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>40</b>

3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	40
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	40
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	40
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>44</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	45
3.2.2	Verbrauch .....	45
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	45
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	45
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	45
3.2.6	Versorgungsanteile .....	46
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>47</b>
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	47
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	47
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	48
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	49
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	50
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>64</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>68</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben .....</b>	<b>70</b>
<b>Anhang C</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....</b>	<b>71</b>

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lorlatinib .....	3
Tabelle 3: Lorlatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lorlatinib .....	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib .....	9
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib.....	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib.....	13
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib.....	17
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib .....	19
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib .....	22
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien– RCT, direkter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib (CROWN).....	24
Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib (ALTA-1L) .....	25
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib .....	29
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Crizotinib ....	31
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib .....	33
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib .....	35
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lorlatinib vs. Brigatinib .....	38
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lorlatinib im Vergleich zu Brigatinib .....	39
Tabelle 19: Lorlatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	39
Tabelle 20: Lorlatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	47
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	48
Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	49

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Lorlatinib und Brigatinib .....	10
Abbildung 2: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	41
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Lorlatinib vs. Crizotinib, Studie CROWN .....	70
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib, Studie ALTA-1L (Datenschnitt vom 29.01.2021)..	70

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e. V.
ALK	anaplastische Lymphomkinase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PFS	Progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SCLC	kleinzelliges Lungenkarzinom (small cell lung cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	visuelle Analogskala
ZNS	Zentrales Nervensystem



## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lorlatinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.02.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lorlatinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.02.2022 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lorlatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lorlatinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Alectinib oder <b>Brigatinib</b>
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert. ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt aus den beiden Optionen Brigatinib aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

#### Studienpool und Studiendesign

Es wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Lorlatinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Crizotinib mit der Studie CROWN auf der Seite von Lorlatinib und der Studie ALTA-1L auf der Seite von Brigatinib vor.

### ***Studie CROWN (Studie mit Lorlatinib)***

Die Studie CROWN ist eine offene RCT zum Vergleich von Lorlatinib mit Crizotinib. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, unbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC eingeschlossen. Systemische Vortherapien einschließlich einer Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung waren nicht erlaubt.

296 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Lorlatinib (N = 149) oder mit Crizotinib (N = 147) zugeteilt.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen weitgehend gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Die Patientinnen und Patienten wurden bis Progression, Rückzug der Einwilligungserklärung, inakzeptabler Toxizität, Lost to Follow-up oder Studienende behandelt. In beiden Studienarmen konnte die Behandlung jedoch über die Krankheitsprogression, ermittelt via Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), hinaus fortgeführt werden, sofern die Patientin / der Patient im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes weiterhin von der Behandlung profitierte.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

### ***Studie ALTA-1L (Studie mit Brigatinib)***

Die Studie ALTA-1L ist – wie bereits in der Dossierbewertung A20-42 beschrieben – eine offene RCT zum Vergleich von Brigatinib mit Crizotinib. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem NSCLC eingeschlossen. Bezüglich der Vortherapie war maximal eine systemische Vortherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erlaubt. Davon ausgenommen war jegliche Vortherapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor.

275 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Brigatinib (N = 137) oder mit Crizotinib (N = 138) zugeteilt.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen ohne relevante Abweichung zu den Anforderungen in den Fachinformationen. Die Patientinnen und Patienten wurden bis Progression, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, Rückzug der Einwilligungserklärung, inakzeptabler Toxizität oder Studienende behandelt. Im Brigatinibarm konnte entsprechend der Fachinformation die Behandlung über die Krankheitsprogression, ermittelt via RECIST, hinaus fortgeführt werden, sofern im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand. Patientinnen oder Patienten im Crizotinibarm konnten zulassungskonform nach Krankheitsprogression im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes als Folgetherapie Brigatinib erhalten.

Primärer Endpunkt der Studie war das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

### **Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich**

In der Gesamtschau zeigen sich zwischen den Studien CROWN und ALTA-1L relevante Unterschiede in der geplanten Dauer der Nachbeobachtung sowie der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten. Diese stellen zwar die hinreichende Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Crizotinib nicht grundsätzlich infrage. Der Unterschied in der geplanten Dauer der Nachbeobachtung führt jedoch dazu, dass keine hinreichende Ähnlichkeit bei der Operationalisierung für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen besteht, deren Beobachtung an die Behandlungsdauer geknüpft ist, sodass zu den genannten Endpunkten kein indirekter Vergleich durchgeführt wird.

### **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

In der vorliegenden Situation kann ein indirekter Vergleich lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt werden. Für beide Studien ergibt sich für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenität. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Lorlatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, kann die Konsistenz der Ergebnisse nicht geprüft werden. Daher hat der adjustierte indirekte Vergleich maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lorlatinib und Brigatinib. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lorlatinib im Vergleich zu Brigatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)*

Aufgrund der endpunktbezogenen nicht hinreichenden Ähnlichkeit der Operationalisierungen in beiden Studien, liegen für die Endpunkte zur Symptomatik keine für einen adjustierten

indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für die Endpunkte zur Symptomatik jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lorlatinib im Vergleich zu Brigatinib, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde nur in der Studie CROWN erhoben. Ein adjustierter indirekter Vergleich ist daher für diesen Endpunkt nicht durchführbar. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lorlatinib im Vergleich zu Brigatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen***

Aufgrund der endpunktbezogenen nicht hinreichenden Ähnlichkeit der Operationalisierungen in beiden Studien, liegen für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen keine für einen adjustierten indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lorlatinib im Vergleich zu Brigatinib, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

#### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Lorlatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Crizotinib weder positive noch negative Effekte von Lorlatinib im Vergleich zur Brigatinib.

Dabei ist jedoch zu beachten, dass allein für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse für einen indirekten Vergleich vorliegen. Für diesen Endpunkt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lorlatinib, da sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Für die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor. Aufgrund der fehlenden Verwertbarkeit der Ergebnisse zu diesen Endpunktkategorien ist keine adäquate Abwägung von Nutzen und Schaden möglich.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lorlatinib gegenüber Brigatinib.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Lorlatinib.

Tabelle 3: Lorlatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Alectinib oder <b>Brigatinib</b>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lorlatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lorlatinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Alectinib oder <b>Brigatinib</b>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt aus den beiden Optionen Brigatinib aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Lorlatinib (Stand zum 10.01.2022)
- bibliografische Recherche zu Lorlatinib (letzte Suche am 10.01.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Lorlatinib (letzte Suche am 10.01.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Lorlatinib (letzte Suche am 10.01.2022)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 10.01.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 10.01.2022)



- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 10.01.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Lorlatinib (letzte Suche am 16.03.2022), Suchstrategien siehe Anhang A
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 28.03.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Der pU legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [3] für die Bewertung von Lorlatinib im Vergleich zu Brigatinib über den Brückenkomparator Crizotinib vor. Für den adjustierten indirekten Vergleich identifiziert der pU aufseiten der Intervention die Studie CROWN und aufseiten von Brigatinib die Studie ALTA-1L.

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde für den vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
<b>Lorlatinib vs. Crizotinib</b>						
CROWN	ja	ja	nein	ja [4,5]	ja [6,7]	ja [8]
<b>Brigatinib vs. Crizotinib</b>						
ALTA-1L	nein	nein	ja	nein	ja [9,10]	ja [11-16]
a. Studie, für die der pU Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die Studie ALTA-1L wurde bereits für eine vorangegangene Nutzenbewertung von Brigatinib vorgelegt und bewertet [12,13].

Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

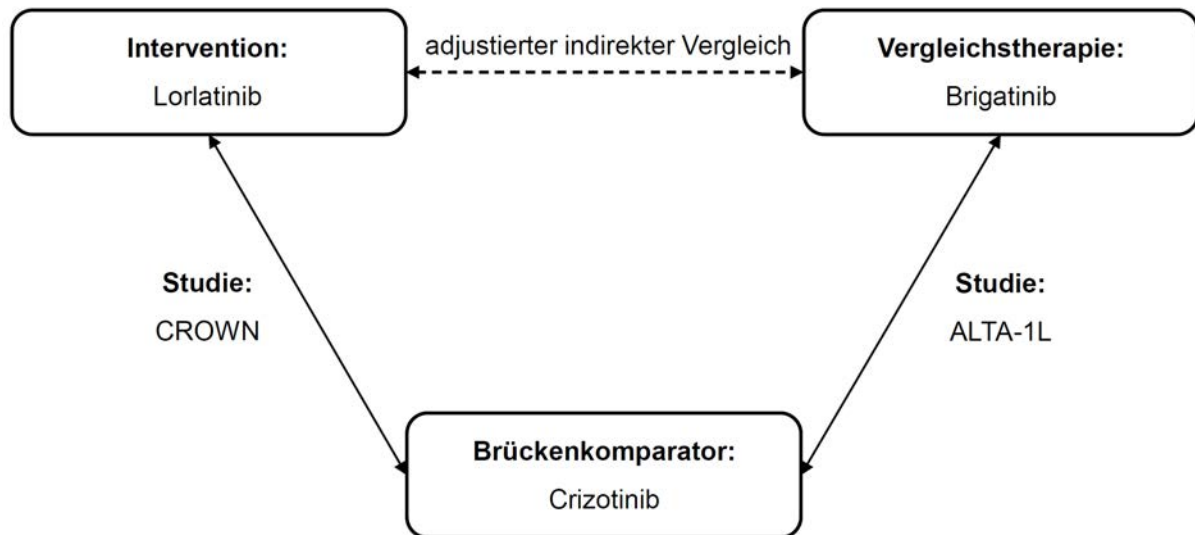


Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Lorlatinib und Brigatinib

## 2.3.2 Studiencharakteristika

### 2.3.2.1 Studiendesign der Studien CROWN und ALTA-1L

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Lorlatinib vs. Crizotinib</b>						
CROWN	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK- positivem <sup>b</sup> , unbehandeltem <sup>c</sup> lokal fortgeschrittenem (Stadium IIIB <sup>d</sup> ) oder metastasiertem (Stadium IV) NSCLC, mit ECOG PS $\leq$ 2	Lorlatinib (N = 149) Crizotinib (N = 147)	Screening: $\leq$ 28 Tage vor Randomisierung  Behandlung: bis Progression <sup>e</sup> , Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up, inakzeptabler Toxizität oder Studienende  Beobachtung <sup>f</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Studienende	104 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, China, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Indien, Italien, Japan, Kanada, Korea, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Singapur, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich  04/2017–laufend Datenschnitt <sup>g</sup> : 20.03.2020	primär: PFS sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<b>Brigatinib vs. Crizotinib</b>						
ALTA-1L	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK- positivem <sup>h</sup> lokal fortgeschrittenem oder rezidivierendem (Stadium IIIB <sup>d</sup> ) oder metastasiertem (Stadium IV) NSCLC, die zuvor keine Tyrosinkinaseinhibitoren (inklusive ALK- Inhibitoren) erhalten haben, mit ECOG-PS $\leq$ 2	Brigatinib (N = 137) Crizotinib (N = 138)	Screening: $\leq$ 21 Tage vor Randomisierung  Behandlung: bis Progression <sup>i</sup> , Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, Rückzug der Einwilligungserklärung, inakzeptabler Toxizität oder Studienende  Beobachtung <sup>f</sup> : endpunkt- spezifisch, maximal bis zum Tod oder Studienende	92 Studienzentren in Australien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Italien, Kanada, Luxemburg, Niederlande, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich  05/2016–01/2021 1. Datenschnitt: 19.02.2018 <sup>j</sup> 2. Datenschnitt: 28.06.2019 <sup>k</sup> Finaler Datenschnitt: 29.01.2021 <sup>l</sup>	primär: PFS sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. bestimmt durch Ventana ALK (D5F3) CDx IHC -Test</p> <p>c. Keine vorangegangene systemische NSCLC Therapie für eine lokal fortgeschrittene (Stadium IIIB nicht für eine multimodale Behandlung geeignet) oder metastasierte (Stadium IV) Erkrankung, einschließlich molekular zielgerichteter Wirkstoffe (z. B. ALK Tyrosinkinaseinhibitor), Angiogenesemern, Immuntherapie oder Chemotherapie. Eine vorangegangene Behandlung eines früheren Stadiums des NSCLCs war nur erlaubt, wenn diese mehr als 12 Monate vor Randomisierung abgeschlossen wurde.</p> <p>d. und für die eine definitive multimodale Therapie nicht infrage kommt</p> <p>e. Krankheitsprogression beurteilt durch ein verblindetes unabhängiges zentrales Review Komitee; Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression, die nach dem Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes einen klinischen Nutzen der Studienbehandlung aufweisen, können die ihnen zugewiesene Behandlung weiterführen, sofern der behandelnde Arzt ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt hat.</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 14 beschrieben.</p> <p>g. 1. Interimsanalyse geplant nach ungefähr 133 PFS-Ereignissen (75 % der 177 am Ende der Studie erwarteten Ereignisse) und durchgeführt nach 127 PFS-Ereignissen (72 %); weitere Analysen geplant bei 70 % und 100 % (finale Analyse zum Gesamtüberleben) der 198 erwarteten Ereignisse zum Gesamtüberleben.</p> <p>h. Vorliegen von mindestens 1 der beiden folgenden Kriterien: 1. nachgewiesenes positives Ergebnis eines Vysis ALK Break Apart FISH-Sonden-Kit-Tests oder Ventana ALK (D5F3) CDx-Tests oder 2. dokumentierte ALK-Translokation, nachgewiesen durch einen anderen Test und Verfügbarkeit von adäquatem Gewebe für die zentrale Labortestung durch einen FDA-genehmigten Test, wobei die Bestätigung eines positiven Ergebnisses des zentralen Labortests vor der Randomisierung nicht notwendig war.</p> <p>i. Krankheitsprogression, die nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes eine alternative Therapie erfordert oder Krankheitsprogression beurteilt durch ein verblindetes unabhängiges Komitee; im Brigatinibarm konnte die Behandlung über die Krankheitsprogression hinaus fortgeführt werden, sofern im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand. Patientinnen oder Patienten im Crizotinibarm konnten nach Krankheitsprogression im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes als Folgetherapie Brigatinib erhalten.</p> <p>j. 1. Interimsanalyse geplant nach 99 Ereignissen (Progression oder Tod)</p> <p>k. 2. Interimsanalyse geplant nach 149 Ereignissen (Progression oder Tod)</p> <p>l. Finale Analyse ca. 3 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten (Studienende).</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; CDx: Companion Diagnostic; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; IHC: Immunhistochemie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkomparator
<b>Lorlatinib vs. Crizotinib</b>		
CROWN	Lorlatinib: 100 mg 1-mal täglich, oral	Crizotinib: 250 mg 2-mal täglich, oral
	Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und -abbruch aufgrund von Unverträglichkeit möglich <sup>a</sup> ; bei Dosisreduktionen stufenweises Herabsetzen auf 75 mg und 50 mg 1-mal täglich möglich	Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und -abbruch aufgrund von Unverträglichkeit möglich <sup>a</sup> ; bei Dosisreduktionen zunächst Herabsetzen auf 2-mal täglich 200 mg, bei weiterer Notwendigkeit auf 1-mal täglich 250 mg
<b>Vorbehandlung</b>		
<u>erlaubt:</u>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ vorangegangene systemische Therapien für frühere Erkrankungsstadien<sup>b</sup></li> </ul>		
<u>nicht erlaubt:</u>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ systemische NSCLC-Behandlung der lokal fortgeschrittenen (Stadium IIIB, ungeeignet für multimodale Behandlung) oder metastasierten (Stadium IV) Erkrankung, einschließlich Angiogeneschemmer, Immuntherapie, Chemotherapie oder molekular zielgerichtete Wirkstoffe (z. B. ALK Tyrosinkinaseinhibitor)</li> <li>▪ größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung</li> <li>▪ Radiotherapie 2 Wochen vor Randomisierung (z. B. stereotaktische oder partielle Hirnbestrahlung,)</li> <li>▪ palliative Radiotherapie außerhalb des ZNS innerhalb von 48 Stunden vor Randomisierung</li> <li>▪ Ganzhirnbestrahlung 4 Wochen vor Randomisierung</li> <li>▪ bekannte starke CYP3A-Inhibitoren<sup>c</sup>, CYP3A- und P-gp-Substrate mit engem therapeutischen Index, und starke CYP3A-Induktoren innerhalb von 12 Tagen vor der 1. Dosis der Studienmedikation</li> <li>▪ experimentelle Medikamente innerhalb von 2 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul>		
<b>Begleitbehandlung</b>		
<u>erlaubt:</u>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stabile oder abnehmende Dosis von <math>\leq 10</math> mg täglich Prednison oder einem Äquivalent zur Behandlung von ZNS-Metastasen</li> <li>▪ Medikamente zur unterstützenden Behandlung (z. B. Antiemetika, Analgetika, Megestrolacetat bei Anorexie, Bisphosphonate oder RANK-Liganden bei Osteoporose und Knochenmetastasen)</li> <li>▪ palliative Radiotherapie an bestimmten Krankheitsherden, sofern medizinisch notwendig</li> </ul>		
<u>nicht erlaubt:</u>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere experimentelle Medikamente</li> <li>▪ andere systemische Antitumorthérapien, Chemotherapien und Biologika</li> <li>▪ Radiotherapie (mit Ausnahme von palliativer Therapie<sup>d</sup>)</li> <li>▪ ausgewählte Vitamine und pflanzliche Präparate</li> <li>▪ pflanzliche Arzneimittel, die potenziell Einfluss auf die Organfunktionen oder auf den Metabolismus der Studienmedikation haben, oder mit Anti-Krebs-Eigenschaften</li> </ul>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkomparator
<b>Brigatinib vs. Crizotinib</b>		
ALTA-1L	<p>Brigatinib</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tag 1–7: 90 mg 1-mal täglich, oral</li> <li>▪ ab Tag 8: 180 mg 1-mal täglich, oral</li> </ul> <p>Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und -abbruch aufgrund von Unverträglichkeit möglich<sup>a</sup>; bei Dosisreduktionen stufenweises Herabsetzen auf 120 mg, 90 mg und 60 mg täglich möglich</p>	<p>Crizotinib</p> <p>250 mg 2-mal täglich, oral</p> <p>Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und -abbruch aufgrund von Unverträglichkeit möglich<sup>a</sup>; bei Dosisreduktionen zunächst Herabsetzen auf 2-mal täglich 200 mg, bei weiterer Notwendigkeit auf 1-mal täglich 250 mg</p>
<p><b>Vorbehandlung</b></p> <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ maximal 1 systemische Therapie (mit Ausnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren) für das lokal fortgeschrittene oder metastasierende NSCLC<sup>c</sup></li> </ul> <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tyrosinkinaseinhibitoren, inklusive ALK-Inhibitoren</li> <li>▪ Chemo- oder Strahlentherapie (ausgenommen stereotaktische Radiochirurgie oder Bestrahlung) innerhalb von 14 Tagen vor Gabe der 1. Dosis der Studienmedikation</li> <li>▪ antineoplastische monoklonale Antikörper innerhalb 30 Tage vor der 1. Dosis der Studienmedikation</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung</b></p> <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ lokale Radiotherapie (z. B. stereotaktische Radiochirurgie) für Patientinnen und Patienten mit Läsionen im zentralen Nervensystem bei Unterbrechung der Studienmedikation<sup>f</sup></li> <li>▪ palliative und unterstützende Behandlung zur Symptomkontrolle und für zugrundeliegende Erkrankungen</li> </ul> <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere systemische Antitumorthérapien</li> <li>▪ Arzneimittel, die im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Torsade-de-pointes-Tachykardie stehen</li> <li>▪ umfangreiche Operationen mit stationärem Aufenthalt</li> </ul>		
<p>a. toxisitätsbedingte Dosisanpassungen bis hin zum Behandlungsabbruch wurden ohne relevante Abweichung zu den Anforderungen in der Fachinformation vorgenommen.</p> <p>b. erlaubt, wenn mehr als 12 Monate vor Randomisierung abgeschlossen</p> <p>c. topische Anwendung dieser Medikamente (falls zutreffend), wie z. B. 2 % Ketoconazol-Creme, ist erlaubt</p> <p>d. Eine palliative Radiotherapie zur Behandlung von auftretenden Knochenschmerzen bei einem zu Studieneinschluss nicht lokalisierten Knochenerkrankungsherd wurde als Krankheitsprogression gewertet.</p> <p>e. Behandlung über ≥ 1 Zyklus mit systemischer Therapie. Eine neue Erhaltungstherapie wurde als eigene Therapie gezählt. Eine neoadjuvante oder adjuvante systemische Therapie wurde als Vorbehandlung gewertet, sofern diese Therapie innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung beendet worden war.</p> <p>f. Läsionen im zentralen Nervensystem mit benötigter Radiotherapie wurden bei diesen Patientinnen und Patienten als Krankheitsprogression gewertet.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; CAR: konstitutiver Androstanrezeptor; CYP: Cytochrom P450; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; P-gp: P-Glykoprotein; PXR: Pregnan-X-Rezeptor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZNS: zentrales Nervensystem</p>		

### **Studie CROWN (Studie mit Lorlatinib)**

Die Studie CROWN ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Lorlatinib mit Crizotinib. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, unbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten einen Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 haben. Patientinnen und Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen durften an der Studie teilnehmen. Systemische Vortherapien einschließlich einer Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung waren nicht erlaubt. Erlaubt waren nur systemische Vortherapien zur Behandlung früherer Stadien, sofern diese 12 Monate vor Studieneinschluss abgeschlossen waren.

296 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Lorlatinib (N = 149) oder mit Crizotinib (N = 147) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorhandensein von Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja / nein) und Abstammung (asiatisch / nicht-asiatisch).

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen weitgehend gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation [17,18]. Die Patientinnen und Patienten wurden bis Progression, Rückzug der Einwilligungserklärung, inakzeptabler Toxizität, Lost to Follow-up oder Studienende behandelt. In beiden Studienarmen konnte die Behandlung jedoch über die Krankheitsprogression, ermittelt via Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), hinaus fortgeführt werden, sofern die Patientin / der Patient im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes weiterhin von der Behandlung profitierte. Der Fachinformation von Crizotinib ist keine Angabe dazu zu entnehmen, ob eine Behandlung über den Progress hinaus unter bestimmten Voraussetzungen möglich ist [17]. Gemäß der Fachinformation von Lorlatinib soll eine Behandlung nur bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität erfolgen [18]. Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten über die Krankheitsprogression hinaus mit der Studienmedikation behandelt wurden, liegen nicht vor.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

### **Studie ALTA-1L (Studie mit Brigatinib)**

Die Studie ALTA-1L ist wie bereits in der Dossierbewertung A20-42 beschrieben [13] eine offene RCT zum Vergleich von Brigatinib mit Crizotinib. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem NSCLC eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten einen Allgemeinzustand nach ECOG-PS von 0 bis 2 haben. Patientinnen und Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen durften an der Studie teilnehmen. Bezüglich der Vortherapie war maximal eine systemische Vortherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen

oder metastasierten Erkrankung erlaubt. Davon ausgenommen war jegliche Vortherapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor.

275 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Brigatinib (N = 137) oder mit Crizotinib (N = 138) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorhandensein von Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja / nein) und vorheriger Chemotherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung (ja / nein).

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen ohne relevante Abweichung zu den Anforderungen in den Fachinformationen [17,19]. Die Patientinnen und Patienten wurden bis Progression, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, Rückzug der Einwilligungserklärung, inakzeptabler Toxizität oder Studienende behandelt. Im Brigatinibarm konnte entsprechend der Fachinformation die Behandlung über die Krankheitsprogression, ermittelt via RECIST, hinaus fortgeführt werden, sofern im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers weiterhin ein klinischer Nutzen bestand. Patientinnen oder Patienten im Crizotinibarm konnten zulassungskonform nach Krankheitsprogression im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers als Folgetherapie Brigatinib erhalten.

Primärer Endpunkt der Studie war das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.



### 2.3.2.2 Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib

Vergleich Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
<b>Lorlatinib vs. Crizotinib</b>	
<b>CROWN</b>	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Studienende
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 28 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer Folgetherapie (je nachdem, was zuerst auftrat)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis 28 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer Folgetherapie (je nachdem, was zuerst auftrat)
Nebenwirkungen UEs	bis 28 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer Folgetherapie (je nachdem, was zuerst auftrat)
SUEs	bis 28 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
<b>Brigatinib vs. Crizotinib</b>	
<b>ALTA-1L</b>	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod, Abbruch des Patientenkontakts oder Rücknahme der Einwilligungserklärung
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)	bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation <sup>a</sup>
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation <sup>a</sup>
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation <sup>a</sup>
<p>a. Patientinnen und Patienten im Crizotinib-Arm konnten zulassungskonform nach Krankheitsprogression im Ermessen des Prüfarztes bzw. der Prüfarztin als Folgetherapie Brigatinib erhalten. Für diese Patientinnen und Patienten entspricht das Datum der letzten Gabe der Studienmedikation dem Datum der letzten Brigatinibgabe.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

In beiden Studien sind die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 28 Tage in der Studie CROWN bzw. 30 Tage in der Studie ALTA-1L) erhoben wurden. Für diese Endpunkte liegen daher nur Daten für den verkürzten Beobachtungszeitraum vor. Daten über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben fehlen.

### **2.3.2.3 Datenschnitte**

#### ***Studie CROWN***

Die Studie CROWN begann im April 2017 und ist aktuell noch laufend. Der pU legt Auswertungen zum Datenschnitt vom 20.03.2020 vor. Hierbei handelt es sich um die 1. Interimsanalyse, die nach 133 PFS-Ereignissen geplant war. Dieser Datenschnitt wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

#### ***Studie ALTA-1L***

Die Studie ALTA-1L begann im Mai 2016 und ist bereits abgeschlossen. Es wurden insgesamt 3 Datenschnitte durchgeführt:

- Bei dem 1. Datenschnitt (19.02.2018) handelt es sich um eine prädefinierte Interimsanalyse nach etwa 99 Ereignissen (Progression oder Tod).
- Bei dem 2. Datenschnitt (28.06.2019) handelt es sich um eine prädefinierte Interimsanalyse nach etwa 149 Ereignissen (Progression oder Tod).
- Mit dem 3. Datenschnitt (29.01.2021) erfolgte die prädefinierte finale Analyse zu Studienende ca. 3 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten.

Der pU legt in seinem Dossier für alle Endpunkte Auswertungen zum 2. Datenschnitt vor und zieht diesen für den adjustierten indirekten Vergleich heran. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS legt er zusätzlich Auswertungen zum 3. Datenschnitt vor. Der pU begründet die Wahl des 2. Datenschnittes für den adjustierten indirekten Vergleich mit einer deutlich längeren Nachbeobachtungszeit und einer damit verbundenen erheblich höheren Aussagekraft.

Die Argumentation des pU ist nicht nachvollziehbar, da er selber angibt, dass ein Datenschnitt zum Studienende vorliegt und dieser mit einer längeren Nachbeobachtungszeit einhergeht.

In der vorliegenden Situation liegen für den 2. Datenschnitt umfangreiche Auswertungen zu allen relevanten Endpunkten aufgrund des Dossierbewertungsverfahrens zu Brigatinib vor [12-14]. Für den 3. Datenschnitt hingegen liegen nur begrenzt Daten in Form einer Publikation vor [11], diese beinhalten u. a. keine adäquaten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UEs). Allerdings lässt sich aus den vorliegenden Daten abschätzen, dass sich die Ergebnisse zwischen dem 2. und dem 3. Datenschnitt für patientenberichtete Endpunkte sowie zu UE-Endpunkten, sofern Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vorliegen, nicht relevant unterscheiden.

Zudem liegt die gesamte Beobachtungsdauer in der Studie ALTA-1L bereits zum 2. Datenschnitt über der Beobachtungsdauer des vorliegenden Datenschnitts der Studie CROWN. Daher ist in der vorliegenden spezifischen Datensituation auch der 2. Datenschnitt der Studie ALTA-1L für diese Endpunkte für die Bewertung geeignet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Gesamtüberleben der finale 3. Datenschnitt herangezogen. Für die übrigen Endpunkte wird aus den oben genannten Gründen der 2. Datenschnitt herangezogen. Für diese Endpunkte ist allerdings unabhängig vom Datenschnitt wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit der Operationalisierung kein indirekter Vergleich durchführbar (siehe Abschnitt 2.3.3 zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung).

### 2.3.2.4 Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	CROWN		ALTA-1L	
	Lorlatinib	Crizotinib	Brigatinib	Crizotinib
	N <sup>a</sup> = 149	N <sup>a</sup> = 147	N <sup>a</sup> = 137	N <sup>a</sup> = 138
Alter [Jahre], MW (SD)	59 (13)	56 (14)	58 (13)	59 (11)
Geschlecht [w/m], %	56/44	62/38	50/50	59/41
Abstammung, n (%)				
weiß	72 (48)	72 (49)	76 (55)	86 (62)
asiatisch	65 (44)	65 (44)	59 (43)	49 (36)
andere / unbekannt	12 (8)	10 (7) <sup>b</sup>	2 (1)	3 (2)
Region, n (%)				
Europa	72 (48)	70 (48)	69 (50)	74 (54)
Asien-Pazifik	k. A.	k. A.	58 (42)	49 (36)
Nordamerika	k. A.	k. A.	10 (7)	15 (11)
ECOG-PS, n (%)				
0	67 (45)	57 (39)	54 (39)	53 (38)
1	79 (53)	81 (55)	76 (55)	78 (57)
2	3 (2)	9 (6)	7 (5)	7 (5)
Raucherstatus, n (%)				
Nieraucher	81 (54)	94 (64)	84 (61)	75 (54)
ehemalig	55 (37)	43 (29)	50 (36)	56 (41)
aktiv	13 (9)	9 (6)	3 (2)	7 (5)
Histologie, n (%)				
Adenokarzinom	140 (94)	140 (95)	126 (92)	137 (99)
andere / unbekannt	9 (6)	7 (5)	11 (8)	1 (1)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	CROWN		ALTA-1L	
	Lorlatinib	Crizotinib	Brigatinib	Crizotinib
	N <sup>a</sup> = 149	N <sup>a</sup> = 147	N <sup>a</sup> = 137	N <sup>a</sup> = 138
Krankheitsstadium zu Studienbeginn, n (%)				
lokal fortgeschritten	14 (9)	8 (5)	8 (6)	12 (9)
metastasiert	135 (91)	139 (95)	129 (94)	126 (91)
Zeit seit Erstdiagnose [Monate]				
MW (SD)	k. A.	k. A.	10 (23)	13 (28)
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.	1,6 [0,1; 145,3]	1,4 [0,3; 189,8]
Hirnmetastasen zu Studienbeginn, n (%) <sup>c</sup>				
ja	38 (26)	40 (27)	41 (30)	40 (29)
nein	107 (72) <sup>b</sup>	104 (71) <sup>b</sup>	96 (70)	98 (71)
vorherige antineoplastische Therapien, n (%) <sup>d</sup>				
systemische Therapie <sup>e, f</sup>	12 (8)	9 (6)	36 (26)	37 (27)
Strahlentherapie	20 (13)	20 (14)	33 (24)	40 (29)
Strahlentherapie des ZNS	k. A.	k. A.	18 (13)	19 (14)
Therapieabbruch, n (%)	46 (31) <sup>g</sup>	111 (78) <sup>g</sup>	61 (45) <sup>h, i</sup>	114 (83) <sup>h, i</sup>
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	47 (34) <sup>j</sup>	31 (22) <sup>j</sup>
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Die Angaben zur Studie CROWN basieren auf der Evaluation zu Studienbeginn durch ein verblindetes unabhängiges Review-Komitee; die Angaben zur Studie ALTA-1L basieren auf dem gemäß Prüfarzt bzw. Prüfarztin beurteiltem Status zu Studienbeginn.</p> <p>d. Mehrfachnennungen möglich</p> <p>e. bei den Angaben zur Studie ALTA-1L handelt es sich um Chemotherapien; bei den Angaben zur Studie CROWN ist unklar, um welche Arten von systemischer Therapien es sich handelt</p> <p>f. In der Studie CROWN hatte ein Patient bzw. eine Patientin eine systemische Therapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erhalten; in der Studie ALTA-1L hatte knapp 27 % der Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erhalten.</p> <p>g. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Lorlatinibarm vs. Crizotinibarm waren: Krankheitsprogression (17 % vs. 56 %), UE (7 % vs. 8 %), Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten (3 % vs. 6 %).</p> <p>h. Angaben beziehen sich auf den 2. Datenschnitt (28.06.2019); häufige Gründe für den Therapieabbruch im Brigatinibarm vs. Crizotinibarm waren: Krankheitsprogression (26 % vs. 68 %), UE (9 % vs. 7 %), Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten (3 % vs. 4 %).</p> <p>i. Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes (29.01.2021) hatten im Brigatinibarm 78 (57 %) und im Crizotinibarm 121 (88 %) Patientinnen und Patienten die Therapie abgebrochen. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Brigatinibarm vs. Crizotinibarm waren: Krankheitsprogression (35 % vs. 73 %), UE (12 % vs. 7 %), Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten (3 % vs. 5 %).</p> <p>j. Angaben beziehen sich auf den 2. Datenschnitt (28.06.2019); Hauptgrund für den Studienabbruch im Brigatinibarm vs. Crizotinibarm war: Versterben der Patientin bzw. des Patienten (24 % vs. 18 %); Angaben zum 3. Datenschnitt (29.01.2021) liegen nicht vor</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; ZNS: zentrales Nervensystem</p>				

## **CROWN**

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den Studienarmen ausgewogen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel ca. 58 Jahre alt und überwiegend weiß (ca. 49 %) oder asiatisch (44 %). Der Anteil an Frauen lag im Lorlatinibarm bei 56 %, im Crizotinibarm bei 62 %. Zu Studienbeginn hatten 2 % der Patientinnen und Patienten im Lorlatinibarm und 6 % im Crizotinibarm einen ECOG-PS von 2 und es befanden sich nahezu alle im metastasierten Krankheitsstadium (> 90 %). Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen lag bei ca. 26 %. Knapp 10 % der Patientinnen und Patienten hatten vorab eine systemische Therapie erhalten, davon bis auf eine Patientin bzw. einen Patienten gemäß den Einschlusskriterien ausschließlich zur (neo-)adjuvanten Behandlung.

Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied im Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch. Es brachen 31 % der Patientinnen und Patienten im Lorlatinibarm und 78 % im Crizotinibarm die Behandlung ab. Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch war in beiden Studienarmen die Krankheitsprogression. Zum Studienabbruch liegen für die Studie CROWN keine Angaben vor.

## **ALTA-1L**

Die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie ALTA-1L sind ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel ca. 59 Jahre alt und überwiegend weiß (ca. 59 %). Der Anteil an Frauen lag im Brigatinibarm bei 50 %, im Crizotinibarm bei 59 %. 5 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatte einen ECOG-PS von 2. Über 90 % der Patientinnen und Patienten befand sich zu Studienbeginn im metastasierten Stadium der Erkrankung. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen lag bei ca. 30 %. Knapp 27 % der Patientinnen und Patienten hatte bereits eine Chemotherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erhalten.

Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied im Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch (45 % im Brigatinib- vs. 83 % im Crizotinibarm) zwischen den Behandlungsarmen zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes (28.06.2019). Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes (29.01.2021) hatten 57 % der Patientinnen und Patienten im Brigatinibarm und 88 % im Crizotinibarm die Therapie abgebrochen. Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch war in beiden Studienarmen die Krankheitsprogression.

### 2.3.2.5 Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib (mehrseitige Tabelle)

Vergleich	Lorlatinib/Brigatinib	Crizotinib
<b>Studie</b>		
<b>Dauer Studienphase</b>		
<b>Endpunktkategorie</b>		
<b>Lorlatinib vs. Crizotinib</b>		
<b>CROWN</b>		
Behandlungsdauer [Monate]	N = 149	N = 142
Median [Q1; Q3]	16,7 [12,9; 22,4]	9,6 [4,7; 14,5]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]	N = 149	N = 147
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	20,0 [16,4; 24,9]	19,8 [15,0; 24,2]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
<b>Brigatinib vs. Crizotinib</b>		
<b>ALTA-1L (2. Datenschnitt 28.06.2019)</b>		
Behandlungsdauer [Monate]	N = 136	N = 137
Median [Min; Max]	24,3 [0,1; 34,6]	8,4 [0,1; 36,0]
Mittelwert (SD)	19,0 (11,2)	12,0 (9,6)
Beobachtungsdauer [Monate]	N = 137	N = 138
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	27,0 [k. A.]	27,3 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Median [Min; Max]	24,0 [k. A.]	21,3 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	25,1 [k. A.]	20,4 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib (mehreseitige Tabelle)

Vergleich	Lorlatinib/Brigatinib	Crizotinib
<b>Studie</b>		
<b>Dauer Studienphase</b>		
<b>Endpunktkategorie</b>		
<b>ALTA-1L (3. Datenschnitt 29.01.2021)</b>		
Behandlungsdauer [Monate]	N = 137	N = 138
Median [Min; Max]	34,9 [0,1; 52,4]	9,3 [0,1; 51,5]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

In der Studie CROWN ist die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm fast doppelt so lang wie im Vergleichsarm (Median: 16,7 vs. 9,6 Monate). Die mediane Beobachtungsdauer zum Endpunkt Gesamtüberleben ist zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Da die Beobachtungsdauer für diese an die Behandlungsdauer geknüpft ist (zuzüglich 28 Tage, siehe Tabelle 8), ist für diese Endpunkte entsprechend der Behandlungsdauer jeweils eine fast doppelt so lange Beobachtungsdauer im Lorlatinibarm im Vergleich zum Crizotinibarm anzunehmen.

In der Studie ALTA-1L ist die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes (28.06.2019) im Interventionsarm fast 3-mal länger als im Vergleichsarm (Median: 24,3 vs. 8,4 Monate). Die mediane Beobachtungsdauer zum Endpunkt Gesamtüberleben ist zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Da die Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen an die Behandlungsdauer geknüpft ist (siehe Tabelle 8), sind auch die Beobachtungsdauern im Brigatinibarm länger als im Crizotinibarm. Hier zeigt sich jedoch, dass die Beobachtungsdauern der Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Nebenwirkungen deutlich weniger stark zwischen den Behandlungsarmen abweichen als die Behandlungsdauern. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass im Crizotinibarm die Beobachtung für diese Endpunkte fortgeführt wurde, wenn die Patientinnen und Patienten eine Folgebehandlung im Rahmen des möglichen Treatment-Switchings mit Brigatinib erhielten (siehe Tabelle 8). Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes (29.01.2021) ist die mediane Behandlungsdauer in der Studie ALTA-1L im Interventionsarm fast 4-mal länger als im Vergleichsarm (Median: 34,9 vs. 9,3

Monate). Zur Beobachtungsdauer zum Endpunkt Gesamtüberleben liegen für diesen Datenschnitt keine Angaben vor.

In der Beobachtungsdauer zwischen den einzelnen Studien liegen bereits zum 2. Datenschnitt der Studie ALTA-1L Unterschiede vor. Dies hat für den indirekten Vergleich der beiden Studien jedoch keine Konsequenzen. Unter der Annahme proportionaler Hazards wirkt sich die Beobachtungsdauer im Fall des hier für den indirekten Vergleich gewählten Analyse-Verfahrens (Cox-Proportional-Hazards-Modell) nicht auf die Punktschätzung des Effekts aus. Da diese Modellannahme vertretbar erscheint, kann trotz der Unterschiede in den Beobachtungsdauern zwischen den Studien der adjustierte indirekte Vergleich durchgeführt und bewertet werden.

### 2.3.2.6 Folgetherapien

Tabelle 11 und Tabelle 12 zeigen, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien– RCT, direkter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib (CROWN)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Lorlatinib N = 149	Crizotinib N = 147
<b>CROWN</b>		
Gesamt, n (%)	26 (17,4)	86 (58,5)
ALK-Inhibitor, n (%) <sup>a</sup>	17 (11,4 <sup>b</sup> )	79 (53,7 <sup>b</sup> )
Alectinib	9 (6,0 <sup>b</sup> )	53 (36,1 <sup>b</sup> )
Brigatinib	1 (0,7 <sup>b</sup> )	17 (11,6 <sup>b</sup> )
Crizotinib	4 (2,7 <sup>b</sup> )	4 (2,7 <sup>b</sup> )
Ceritinib	2 (1,3 <sup>b</sup> )	2 (1,4 <sup>b</sup> )
Lorlatinib	1 (0,7 <sup>b</sup> )	3 (2,0 <sup>b</sup> )
Chemotherapie ± Antiangiogenesetherapie, n (%) <sup>a</sup>	8 (5,4 <sup>b</sup> )	3 (2,0 <sup>b</sup> )
Immuntherapie, n (%) <sup>a</sup>	1 (0,7 <sup>b</sup> )	0 (0)
Andere Therapie, n (%) <sup>a</sup>	0 (0)	4 (2,7 <sup>b</sup> )
a. Angaben beziehen sich auf die 1. Folgetherapie		
b. eigene Berechnung		
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		



Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib (ALTA-1L)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Brigatinib N = 136	Crizotinib N = 137
<b>ALTA-1L (2. Datenschnitt 28.06.2019)</b>		
Gesamt	k. A.	k. A.
Operation	0 (0)	2 (1,5)
Strahlentherapie	1 (0,7)	10 (7,3)
systemische Therapie	35 (25,7)	97 (70,8)
ALK-Inhibitor	31 (22,8)	93 (67,9)
Alectinib	10 (7,4)	24 (17,5)
Brigatinib	1 (0,7)	73 (53,3) <sup>a</sup>
Ceritinib	4 (2,9)	5 (3,6)
Crizotinib	11 (8,1)	5 (3,6)
Lorlatinib	14 (10,3)	12 (8,8)
Chemotherapie	15 (11,0)	16 (11,7)
Carboplatin	7 (5,1)	10 (7,3)
Cisplatin	6 (4,4)	4 (2,9)
Docetaxel	3 (2,2)	0 (0)
Erlotinib	1 (0,7)	0 (0)
Etoposid	1 (0,7)	0 (0)
Gemcitabin	2 (1,5)	4 (2,9)
Paclitaxel	1 (0,7)	1 (0,7)
Pemetrexed	11 (8,1)	11 (8,0)
Vinorelbin	0 (0)	1 (0,7)
a. Gemäß Studienplanung war ein Wechsel aus dem Crizotinibarm zu einer Behandlung des Interventionsarms mit Brigatinib bei Krankheitsprogress möglich. Dies ist bis zum 2. Datenschnitt bei 61 (44,2 %) Patientinnen und Patienten erfolgt. Es wird davon ausgegangen, dass die weiteren 12 Patientinnen und Patienten mit Brigatinib als Folgetherapie, dieses nicht im Rahmen des beschriebenen Treatment-Switchings erhalten haben.		
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die Patientinnen und Patienten in beiden Studien erhielten als Folgetherapie vornehmlich ALK-Inhibitoren. In der Studie CROWN erhielten die meisten Patientinnen und Patienten im Crizotinibarm Alectinib (36,1 %) gefolgt von Brigatinib (11,6 %) und im Lorlatinibarm Alectinib (6,0 %) gefolgt von Crizotinib (2,7 %). In der Studie ALTA-1L hat der Großteil der Patientinnen und Patienten im Crizotinibarm Brigatinib (53,3 %) gefolgt von Alectinib (17,5 %) und im Brigatinibarm Lorlatinib (10,3 %) gefolgt von Crizotinib (8,1 %) und Alectinib (7,4 %) erhalten.

### 2.3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

#### Ähnlichkeit der Studiendurchführung

##### *Studiendesign*

Beide eingeschlossenen Studien sind multizentrische, offene RCTs, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, eingeschlossen wurden.

Auch die Zeiträume der Studiendurchführung sind vergleichbar. Während die Studie ALTA-1L im Mai 2016 begann und im Januar 2021 beendet wurde, hat die Studie CROWN im April 2017 begonnen und ist aktuell noch laufend.

##### *Geplante Dauer der Nachbeobachtung – Ähnlichkeit der Operationalisierungen bei der Mehrzahl der Endpunkte nicht gegeben*

Angaben zu der geplanten Dauer der Nachbeobachtung in den beiden Studien befinden sich im Abschnitt 2.3.2.2.

In beiden Studien sollten die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen bis 28 bzw. 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben werden. In der Studie ALTA-1L konnten gemäß Studienplanung die Patientinnen und Patienten im Crizotinibarm bei Krankheitsprogression auf die Behandlung des Interventionsarms mit Brigatinib wechseln und wurden in dem Fall bis zu 30 Tage nach der letzten Brigatinibgabe für die genannten Endpunkte weiter beobachtet. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts hatten 61 (44,2 %) Patientinnen und Patienten des Crizotinibarms der Studie ALTA-1L im Rahmen der Option des Treatment-Switchings auf die Behandlung mit Brigatinib gewechselt. Damit wurde ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten im Crizotinibarm der Studie ALTA-1L über die Behandlung mit Crizotinib hinaus auch unter der Folgebehandlung mit Brigatinib für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen weiter beobachtet. Dies steht im Gegensatz zum Vorgehen in der Studie CROWN, in der die Beobachtung dieser Endpunkte mit dem Behandlungsabbruch von Crizotinib endete. Aufgrund des beschriebenen Unterschieds in der Nachbeobachtung besteht keine hinreichende Ähnlichkeit bei den Operationalisierungen der hiervon betroffenen Endpunkte, sodass sich die Ergebnisse nicht interpretieren lassen. Dies betrifft alle patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die vorliegenden Daten zu den genannten Endpunkten sind daher nicht verwertbar und ein indirekter Vergleich wird nicht durchgeführt.

Unabhängig von der Beurteilung der Ähnlichkeit der Operationalisierung bestünde u. a. auch wegen der oben genannten selektiven Weiterbeobachtung im Crizotinibarm für die Ergebnisse aller genannten Endpunkte in der Studie ALTA-1L ein hohes Verzerrungspotenzial. Ebenso würde die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Abbruch wegen UEs sowie die unvollständige Beobachtung aus potenziell informativen Gründen für die Endpunkte

schwerwiegende UEs (SUEs) und schwere UEs zu einer Bewertung der Ergebnisse mit einem hohen Verzerrungspotenzial in der Studie ALTA-1L als auch in der Studie CROWN führen. Somit würde sich für die Ergebnisse aller Endpunkte bis auf den Endpunkt Gesamtüberleben in beiden Studien ein hohes Verzerrungspotenzial ergeben, sodass die Anforderung an die Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs unabhängig von der nicht hinreichenden Ähnlichkeit der Operationalisierung nicht erfüllt wäre.

### ***Ähnlichkeit der Patientenpopulation***

#### *Patientencharakteristika*

Angaben zu den Patientencharakteristika befinden sich im Abschnitt 2.3.2.4.

Die demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind zwischen den Studien CROWN und ALTA-1L hinreichend vergleichbar.

#### *Vorbehandlung*

In der Vorbehandlung bestehen Unterschiede zwischen den beiden Studien. Während in der Studie CROWN keine systemische Vorbehandlung im fortgeschrittenen Stadium erlaubt war, war in der Studie ALTA-1L bis zu 1 systemische Therapie im fortgeschrittenem Stadium erlaubt. Knapp 27 % der Patientinnen und Patienten in der Studie ALTA-1L hatten bereits eine Chemotherapie zur Behandlung im fortgeschrittenem Stadium erhalten. Dieser Unterschied führt nicht dazu, dass die Ähnlichkeit der Studien grundsätzlich infrage gestellt wird, wird aber bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

#### *Folgetherapien*

Angaben zu den Folgetherapien befinden sich im Abschnitt 2.3.2.6.

In der Studie CROWN erhielten die meisten Patientinnen und Patienten im Crizotinibarm als Folgetherapie Alectinib (36,1 %) sowie Brigatinib (11,6 %) und in der Studie ALTA-1L Brigatinib (53,3 %) sowie Alectinib (17,5 %). Der Unterschied bei den Häufigkeiten der eingesetzten Wirkstoffe in den Crizotinibarmen der beiden Studien lässt sich dadurch erklären, dass die Patientinnen und Patienten im Crizotinibarm der Studie ALTA-1L im Rahmen der Studie nach Krankheitsprogression auf Brigatinib wechseln konnten. Sowohl Brigatinib als auch Alectinib gehören zu den sogenannten ALK-Inhibitoren der 2. Generation und werden gemäß S3-Leitlinie [20] gleichermaßen als Folgetherapie nach einer ersten ALK-Inhibitor-Therapie empfohlen. Insgesamt erhielt in der Studie ALTA-1L ein etwas höherer Anteil an Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie als in der Studie CROWN. Unter Berücksichtigung der längeren Beobachtungsdauer in der Studie ALTA-1L, die bereits zum 2. Datenschnitt vorliegt, und dem dementsprechend höheren Anteil an Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch erscheint dieser Unterschied plausibel und stellt die Ähnlichkeit nicht infrage.

### ***Ähnlichkeit des Brückenkomparators***

Die Gabe des Brückenkomparators Crizotinib erfolgte in beiden Studien in Bezug auf die Dosierung sowie möglicher Dosisreduktionen bzw. -unterbrechungen ohne relevante Abweichungen von der Fachinformation (siehe Tabelle 7). Für den Brückenkomparator Crizotinib liegt somit prinzipiell eine hinreichende Ähnlichkeit zwischen der Studie CROWN und der Studie ALTA-1L vor.

### ***Zusammenfassung zur Ähnlichkeit der Studien***

In der Gesamtschau zeigen sich zwischen den Studien CROWN und ALTA-1L Unterschiede in der geplanten Dauer der Nachbeobachtung sowie der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten. Diese stellen zwar die hinreichende Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Crizotinib nicht grundsätzlich infrage. Der Unterschied in der geplanten Dauer der Nachbeobachtung führt jedoch dazu, dass keine hinreichende Ähnlichkeit bei der Operationalisierung für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen besteht, deren Beobachtung an die Behandlungsdauer geknüpft ist, sodass zu den genannten Endpunkten kein indirekter Vergleich durchgeführt wird.

Dies stimmt insofern mit der Einschätzung des pU überein, als dass er die Studien CROWN und ALTA-1L für hinreichend ähnlich für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ansieht. Den Aspekt der unterschiedlich langen Dauer der geplanten Nachbeobachtung adressiert der pU nicht. Im Hinblick auf den Unterschied in der Vorbehandlung legt der pU Sensitivitätsanalysen zu einzelnen Endpunkten vor, für die in der Studie ALTA-1L Auswertungen zu den nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten im Rahmen der Subgruppenanalysen der Dossierbewertung zu Brigatinib vorliegen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen solche Auswertungen nicht vor.

### 2.3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 13 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib

Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
<b>Lorlatinib vs. Crizotinib</b>							
CROWN	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
<b>Brigatinib vs. Crizotinib</b>							
ALTA-1L	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

### 2.3.5 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Für beide Studien geht der pU von einer guten Übertragbarkeit der einzelnen Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aus. Gründe für die gute Übertragbarkeit lägen in der vergleichbaren Geschlechterverteilung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studien mit Zahlen aus dem deutschen Versorgungskontext, dem für das ALK-positive NSCLC erwartbaren jüngeren Alter der Patientinnen und Patienten verglichen mit dem mittleren Erkrankungsalter des allgemeinen NSCLC, sowie der jeweils nach Fachinformation verwendeten Dosierung der Wirkstoffe, die dem deutschen Praxisalltag entspreche. Zudem sei in der Studie CROWN knapp die Hälfte und in der Studie ALTA-1L die Mehrheit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung und viele Patientinnen und Patienten seien in europäischen Studienzentren eingeschlossen worden.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 und Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13)
  - Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - SUEs
  - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen und ob basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten ein indirekter Vergleich möglich ist.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Crizotinib

Vergleich Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
<b>Lorlatinib vs. Crizotinib</b>									
CROWN	ja	ja	ja	nein <sup>b</sup>	ja	ja	ja	ja	nein <sup>c</sup>
<b>Brigatinib vs. Crizotinib</b>									
ALTA-1L	ja	ja	ja	nein <sup>d</sup>	ja	ja	ja	ja	nein <sup>c</sup>
<b>Indirekter Vergleich durchführbar</b>	ja	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	nein	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>.</p> <p>b. Der Endpunkt wurde in der Studie CROWN erhoben, aber es liegen keine adäquaten Auswertungen zum Endpunkt vor.</p> <p>c. Es wurde keine Auswahl spezifischer UEs vorgenommen, da für die Endpunkte zu Nebenwirkungen wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit kein indirekter Vergleich durchgeführt wird.</p> <p>d. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>e. Für den Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit kein indirekter Vergleich durchgeführt (siehe Abschnitt 2.3.3 zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>									

Für den Endpunkt Gesundheitszustand ist ein indirekter Vergleich nicht möglich, da der Endpunkt in der Studie ALTA-1L nicht erhoben wurde.

Für die Endpunkte zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen ist wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit (siehe Abschnitt 2.3.3 zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung) kein indirekter Vergleich durchführbar. Aus diesem Grund wurde auch keine Auswahl spezifischer UEs vorgenommen.

### Endpunkt Zeit bis zur Progression im zentralen Nervensystem

Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) haben eine besondere Bedeutung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Endpunkt Zeit bis zur Progression im ZNS war in beiden Studien definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten radiologischen Nachweis

eines Krankheitsprogresses im ZNS (Progression bereits zu Studienbeginn vorhandener und / oder Entwicklung neuer Hirnmetastasen). Die Beurteilung des radiologischen Nachweises erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Komitee entsprechend (modifizierter) RECIST-Kriterien. Die Beurteilung beruht damit ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und berücksichtigt keine von Patientinnen oder Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Damit ist diese Operationalisierung des Endpunkts nicht unmittelbar patientenrelevant.

Unabhängig von der Patientenrelevanz sind diese Ergebnisse aus den folgenden methodischen Gründen nur eingeschränkt bzw. für den adjustierten indirekten Vergleich nicht interpretierbar:

- In der Studie ALTA-1L wurden die Patientinnen und Patienten für den Endpunkt ZNS-Progression nur bis zur letzten Gabe der Studienmedikation, bis zur Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie beobachtet. In der Studie CROWN wurden die Patientinnen und Patienten für den Endpunkt ZNS-Progression nur bis zur Krankheitsprogression beobachtet. Somit wurde der Endpunkt in beiden Studien zum einen unterschiedlich lang und zum anderen nur über einen systematisch verkürzten Beobachtungszeitraum erhoben. Dies bedeutet insbesondere auch, dass Patientinnen und Patienten, die zuvor eine Progression außerhalb des ZNS hatten, für den Endpunkt ZNS-Progression zensiert wurden. Somit wurde nur ein Teil der ZNS-Progressionen erfasst, nämlich nur solche, die vor einer Progression der Erkrankung außerhalb des ZNS aufgetreten sind.
- Wie für die Endpunkte zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen ist für die vom pU vorgelegten Auswertungen zu dem Endpunkt Zeit bis zur Progression im ZNS wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit (siehe Abschnitt 2.3.3 zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung) kein indirekter Vergleich durchführbar.



## 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib

Vergleich Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
<b>Lorlatinib vs. Crizotinib</b>										
CROWN	N	N	_b	_b	_c	_b	_b	_b	_b	_d
<b>Brigatinib vs. Crizotinib</b>										
ALTA-1L	N	N	_b	_b	_c	_b	_b	_b	_b	_d
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>.</p> <p>b. Für den Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit kein indirekter Vergleich durchgeführt (siehe Abschnitt 2.3.3 zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung).</p> <p>c. indirekter Vergleich nicht möglich, da der Endpunkt in der Studie ALTA-1L nicht erhoben wurde</p> <p>d. Es wurde keine Auswahl spezifischer UEs vorgenommen, da für die Endpunkte zu Nebenwirkungen wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit kein indirekter Vergleich durchgeführt wird.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; H: hoch; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>										

Für Endpunkte, die keine hinreichende Ähnlichkeit aufweisen oder die in mindestens 1 der beiden Studien des indirekten Vergleichs nicht erhoben wurden, kann kein indirekter Vergleich durchgeführt werden. Das Verzerrungspotenzial wird daher für diese Endpunkte nicht bewertet. Unabhängig davon wurden mögliche Verzerrungsaspekte für die Ergebnisse zu den Endpunkten, die keine hinreichende Ähnlichkeit aufweisen, im Abschnitt 2.3.3 zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung beschrieben.

In der vorliegenden Situation kann ein indirekter Vergleich lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt werden. Für beide Studien ergibt sich für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial.

### 2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 16 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Lorlatinib mit Brigatinib bei Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Lorlatinib bzw. Brigatinib		Crizotinib		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
Lorlatinib vs. Crizotinib					
CROWN	149	n. e. 23 (15,4)	147	n. e. 28 (19,0)	0,72 [0,41; 1,25]; 0,240 <sup>a</sup>
Brigatinib vs. Crizotinib					
ALTA-1L (3. Datenschnitt 29.01.2021)	137	k. A. <sup>b</sup> 41 (30,0)	138	k. A. <sup>b</sup> 51 (37,0)	0,81 [0,53; 1,22]; 0,305 <sup>c</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>d</sup>:</b>					
<b>Lorlatinib vs. Brigatinib</b>					0,89 [0,44; 1,77]; 0,736 <sup>e, f</sup>
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		kein indirekter Vergleich wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit			
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)		kein indirekter Vergleich wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit			
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		keine Daten für den indirekten Vergleich <sup>g</sup>			
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		kein indirekter Vergleich wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit			
<b>Nebenwirkungen</b>		kein indirekter Vergleich wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit			
a. Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert und Log-Rank-Test stratifiziert bezüglich Vorhandensein von ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja / nein) und Abstammung (asiatisch / nicht-asiatisch).					
b. Die vorliegenden Angaben in Modul 4A geben die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren wider (vgl. [11]), nicht aber die mediane Zeit bis zum Ereignis.					
c. Cox-Proportional-Hazards-Modell und Log-Rank-Test stratifiziert nach Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Studienbeginn (ja / nein) und vorheriger Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung (ja / nein).					
d. indirekter Vergleich nach Bucher [3]					
e. eigene Berechnung					
f. Bei Betrachtung des 2. Datenschnitts (28.06.2019) der Studie ALTA-1L zeigt sich ein konsistentes Ergebnis für den indirekten Vergleich: HR: 0,79; 95 %-KI: [0,38; 1,64].					
g. Der Endpunkt wurde nur in der Studie CROWN erhoben.					
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13;					

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenität. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Lorlatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, kann die Konsistenz der Ergebnisse nicht geprüft werden. Daher hat der adjustierte indirekte Vergleich maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lorlatinib und Brigatinib. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lorlatinib im Vergleich zu Brigatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)***

Aufgrund der endpunktbezogenen nicht hinreichenden Ähnlichkeit der Operationalisierungen in beiden Studien, liegen für die Endpunkte zur Symptomatik keine für einen adjustierten indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.3.3 zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung). Daraus ergibt sich für die Endpunkte zur Symptomatik jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lorlatinib im Vergleich zu Brigatinib, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde nur in der Studie CROWN erhoben. Ein adjustierter indirekter Vergleich ist daher für diesen Endpunkt nicht durchführbar. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lorlatinib im Vergleich zu Brigatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen**

Aufgrund der endpunktbezogenen nicht hinreichenden Ähnlichkeit der Operationalisierungen in beiden Studien, liegen für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen keine für einen adjustierten indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.3.3 zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung). Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lorlatinib im Vergleich zu Brigatinib, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

#### 2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs.  $\geq$  65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein)

In der Studie CROWN waren alle genannten Subgruppenmerkmale und Trennwerte für den Endpunkt Gesamtüberleben präspezifiziert. In der Studie ALTA-1L waren keine Subgruppenmerkmale an sich präspezifiziert. Sensitivitäts-Subgruppenanalysen sollten jedoch für alle potenziellen prognostischen Faktoren zu Studienbeginn durchgeführt werden, darunter auch die oben genannten Subgruppenmerkmale.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden nur Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben betrachtet, da nur für diesen Endpunkt ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden kann. Für den indirekten Vergleich werden aufseiten der Studie ALTA-1L die Ergebnisse zum finalen 3. Datenschnitt herangezogen, während der pU den 2. Datenschnitt betrachtet (siehe Abschnitt 2.3.2.3). Der pU legt in Modul 4A entsprechend nur Subgruppenanalysen unter Berücksichtigung 2. Datenschnitts der Studie ALTA 1L vor. In der Publikation zum 3. Datenschnitt der Studie ALTA-1L [11] liegen in Bezug auf die oben genannten Effektmodifikatoren ausschließlich für das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn Ergebnisse für die einzelnen Subgruppen vor. Für dieses Merkmal wurde die Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung des finalen Datenschnitts der Studie ALTA-1L selbst berechnet.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die eigene Berechnung ergab keine relevante Effektmodifikation in Bezug auf das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn für den Endpunkt Gesamtüberleben.

#### 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [21].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lorlatinib vs. Brigatinib

Endpunktkategorie Endpunkt	Lorlatinib vs. Brigatinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Gesamte Beobachtungsdauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	n. e. vs. k. A. HR: 0,89 [0,44; 1,77]; p = 0,736	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Verkürzte Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	kein indirekter Vergleich wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	kein indirekter Vergleich wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30	kein indirekter Vergleich wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	kein indirekter Vergleich wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	kein indirekter Vergleich wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	kein indirekter Vergleich wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen  b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)  c. Der Endpunkt wurde nur in der Studie CROWN erhoben.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

### 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lorlatinib im Vergleich zu Brigatinib

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen jeweils keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor.	

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Crizotinib weder positive noch negative Effekte von Lorlatinib im Vergleich zur Brigatinib.

Dabei ist jedoch zu beachten, dass allein für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse für einen indirekten Vergleich vorliegen. Für diesen Endpunkt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lorlatinib, da sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Für die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor. Aufgrund der fehlenden Verwertbarkeit der Ergebnisse zu diesen Endpunktkategorien ist keine adäquate Abwägung von Nutzen und Schaden möglich.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lorlatinib gegenüber Brigatinib.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Lorlatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Lorlatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Alectinib oder <b>Brigatinib</b>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt das NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [18]. Demnach wird Lorlatinib gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit einem fortgeschrittenem NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB, IIIC oder IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [22].

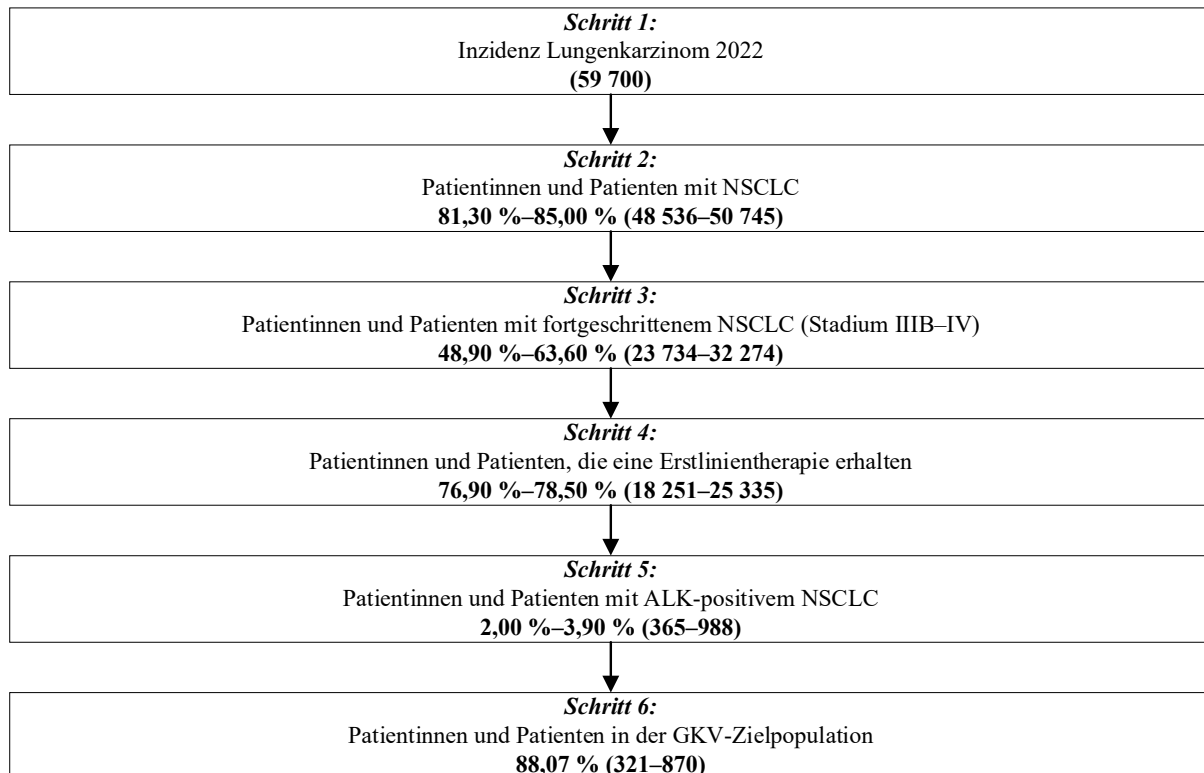
##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die eine Erstlinientherapie erhalten, angesichts der schlechten Prognose und schwerwiegenden Symptome durch Metastasen im Zentralnervensystem sowie die damit einhergehende Einschränkung der Lebensqualität ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen, neuen Behandlungsoptionen.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 2 zusammenfassend dargestellt und im Anschluss näher erläutert:





Angabe der absoluten Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern  
ALK: anaplastische Lymphomkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

Abbildung 2: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### **Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2022**

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung setzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2022 an. Hierzu entnimmt er dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [23] die prognostizierte Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2022, klassifiziert mit den Diagnosecodes C33 bis C34 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), in Höhe von 59 700 Patientinnen und Patienten.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU eine Spanne von 81,3 % bis 85,0 % an. Die Untergrenze basiert auf Angaben des Tumorregisters München (TRM) zu ca. 27 800 ausgewerteten Fällen mit Lungenkarzinom der Diagnosejahre 1998 bis 2020 [24,25]. Für die Obergrenze verweist der pU erneut auf Angaben des Berichts „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ des RKI und der GEKID [23]. Dort ist ein Anteil von 15 % für das kleinzellige Bronchialkarzinom an allen Fällen mit Lungenkarzinom erwähnt. Im Umkehrschluss legt der pU einen Anteilswert von 85 % für das NSCLC zugrunde. Übertragen

auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet der pU eine Anzahl von 48 536 bis 50 745 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB bis IV)**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB, IIIC und IV setzt der pU eine Spanne von 48,9 % bis 63,6 % an.

Zunächst entnimmt der pU einer Auswertung der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) [26] Anteilswerte von 16,8 % in Stadium III und 42,7 % in Stadium IV jeweils bezogen auf ca. 86 100 Fälle mit Lungenkarzinom und bekanntem Stadium in den Jahren 2000 bis 2018. Anhand der Publikation des TRM [25] setzt der pU Anteilswerte von 12,3 % für Stadium III und 59,1 % in Stadium IV jeweils bezogen auf ca. 17 600 Fälle mit NSCLC und bekanntem Stadium an.

Für die Eingrenzung der Patientinnen und Patienten mit NSCLC in Stadium III auf diejenigen mit NSCLC in den Stadien IIIB oder IIIC zieht der pU eine Publikation von Goldstraw et al. [22] zur Überarbeitung der Klassifikation des NSCLC gemäß UICC heran. Von ca. 12 400 Patientinnen und Patienten aus über 19 Ländern mit NSCLC in Stadium III wiesen dabei dem pU zufolge 36,6 % ein NSCLC in den Stadien IIIB oder IIIC auf. Diesen Anteilswert überträgt der pU auf die zuvor beschriebenen Anteile mit Lungenkarzinom bzw. NSCLC in Stadium III und ermittelt insgesamt für Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB bis IV gemäß UICC, 8. Auflage, eine Spanne von 48,9 % ( $= 16,8 \% * 36,6 \% + 42,7 \%$ ) bis 63,6 % ( $= 12,3 \% * 36,6 \% + 59,1 \%$ ).

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 berechnet der pU somit eine Anzahl von 23 734 bis 32 274 Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB bis IV.

### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten, verweist der pU auf die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Ramucirumab [27] aus dem Jahr 2020 und setzt auf dieser Basis eine Spanne von 76,9 % bis 78,5 % an. Diese Anteilswerte überträgt er auf Schritt 3 und ermittelt somit eine Anzahl von 18 251 bis 25 335 Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten.

### **Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC**

Mit Verweis auf die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Atezolizumab aus dem Jahr 2020 [28] sowie auf Grundlage des Bewertungsverfahrens zu Crizotinib aus dem Jahr 2016 [29,30] setzt der pU Anteilswerte von 2,0 % bis 3,9 % für Patientinnen und Patienten mit ALK-positiven Tumoren an und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 365 bis 988 Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC.

### **Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,07 % [31,32] ermittelt der pU eine Anzahl von 321 bis 870 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von einer Unterschätzung auszugehen.

Bei seiner Herleitung berücksichtigt der pU ausschließlich neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB bis IV. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst sowohl Patientinnen und Patienten in der Erstlinie als auch Patientinnen und Patienten in den Folgelinien, sofern sie nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. Demnach lässt sich die zu betrachtende Patientenpopulation, für die eine Behandlung mit Lorlatinib infrage kommt, in 3 Patientengruppen unterteilen:

- im Betrachtungsjahr neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Patientengruppe 1)
- Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren (Patientengruppe 2)
- Patientinnen und Patienten, die bereits im Vorjahr ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen, aber vor dem Betrachtungsjahr nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden (Patientengruppe 3)

Der pU berücksichtigt in seinem Vorgehen ausschließlich Patientinnen und Patienten der Patientengruppe 1. Dadurch vernachlässigt er jedoch Patientinnen und Patienten, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren (Patientengruppe 2). Ebenso vernachlässigt werden dadurch Patientinnen und Patienten, die sich bereits in den Vorjahren in einem fortgeschrittenen Stadium befunden haben, aber vor dem Betrachtungsjahr keine Behandlung mit einem ALK-Inhibitor erhalten haben (Patientengruppe 3). Dies führt somit zu einer Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Im Folgenden werden weitere wesentliche kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert:

#### ***Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB bis IV)***

Die Untergrenze der Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB bis IV, die aus der Publikation der ADT [26] hergeleitet wurden, beziehen sich in

der zugrunde liegenden Quelle auf alle Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom unabhängig von dem histologischen Befund. Der pU überträgt die Anteile jedoch ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit NSCLC. Dies kann potenziell zu einer Überschätzung für diesen Anteilswert führen, da das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) häufiger in einem späteren Stadium diagnostiziert wird als das NSCLC [24,25].

#### ***Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten***

Da der pU als Ausgangsbasis über die Inzidenz ausschließlich neu erkrankte Patientinnen und Patienten zugrunde legt, erfüllen diese gleichzeitig das Kriterium des Anwendungsgebiets bei einer Erstlinientherapie, dass sie zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. Grundsätzlich kommt dabei als Obergrenze für alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 eine Erstlinientherapie infrage.

#### ***Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC***

Die vom pU angesetzte Anteilsspanne (2,0 % bis 3,9 %) entstammt ursprünglich der Nutzenbewertung zu Crizotinib aus dem Jahr 2016 [30] und basiert auf insgesamt 6 internationalen Publikationen.

Aus einer aktuellen Publikation mit Daten des deutschen CRISP-Registers [33], kann entnommen werden, dass der Anteilswert von Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC auch höher liegen kann (bis 5,1 %; siehe frühere Bewertung [34]).

#### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Auf Basis der im Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ des RKI und der GEKID [23] ausgewiesenen Inzidenzen für das Lungenkarzinom der Jahre 2018 (21 930 für Frauen; 35 290 für Männer) und 2022 (25 000 für Frauen; 34 700 für Männer) berechnet der pU eine jährliche Änderungsrate von 3,33 % für Frauen und -0,42 % für Männer. Mithilfe dieser Änderungsraten prognostiziert der pU eine Anzahl von 29 449 Frauen und 33 976 Männern, die im Jahr 2027 neu am Lungenkarzinom erkranken.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 20 in Verbindung mit Tabelle 21.

#### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Lorlatinib die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Alectinib oder
- Brigatinib

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Lorlatinib sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [18,19,35].

Da in den Fachinformationen [18,19,35] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [18,19,35].

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Lorlatinib sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2021 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU veranschlagt weder für die Behandlung mit Lorlatinib, noch mit Alectinib oder Brigatinib Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für alle Wirkstoffe können gemäß Fachinformationen [18,19,35] zusätzlich Ziffern nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab angesetzt werden, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die der pU nicht veranschlagt.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 22 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Lorlatinib und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese gibt der pU für Lorlatinib in Höhe von 62 076,04 € pro Patientin bzw. Patient an.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Lorlatinib sowie für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind plausibel.

Es fallen für alle Wirkstoffe Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU erläutert, dass aufgrund der dynamischen Versorgungslandschaft eine Abschätzung des Versorgungsanteils von Lorlatinib mit großer Unsicherheit behaftet und deshalb derzeit nicht möglich sei. Er nimmt zudem an, dass eine Therapie mit Lorlatinib überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt wird.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Lorlatinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Lorlatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Alectinib oder <b>Brigatinib</b>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Lorlatinib	Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	321–870	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellen eine Unterschätzung dar. Maßgeblich hierfür ist die Vernachlässigung von Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose in einem früheren Stadium und einer progredienten Erkrankung im Betrachtungsjahr sowie von Patientinnen und Patienten, die sich bereits im Vorjahr in einem fortgeschrittenen Stadium befunden haben, aber noch nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.
<p>a. Angabe des pU            ALK: anaplastische Lymphomkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			



#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
zu bewertendes Arzneimittel						
Lorlatinib	Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	62 076,04	0	0	62 076,04	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
zweckmäßige Vergleichstherapie						
Alectinib	Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	73 482,97	0	0	73 482,97	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Brigatinib		73 912,63	0	0	73 912,63	
a. Angaben des pU ALK: anaplastische Lymphomkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risikomanagement-Plan (RMP) von Lorlatinib beschrieben. Die nachfolgenden Informationen wurden der aktuellen Fachinformation von Lorlatinib entnommen.*

##### ***Dosierung und Art der Anwendung***

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

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

##### ***Dosierung***

*Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg Lorlatinib oral einmal täglich.*

##### ***Behandlungsdauer***

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

##### ***Verspätete oder vergessene Dosis***

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

##### ***Dosisanpassungen***

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

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

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

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

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

*Tabelle 1-13 aufgeführt.*

Tabelle 1-13: Für Lorlatinib empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

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

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Lorlatinib-Dosierung
Mäßige Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert zwischen 301 und 500 mg/dl bzw. 3,43 und 5,7 mmol/l)	
Schwere Hypercholesterinämie (Cholesterinwert zwischen 401 und 500 mg/dl bzw. 10,35 und 12,92 mmol/l)  <u>ODER</u>  Schwere Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert zwischen 501 und 1.000 mg/dl bzw. 5,71 und 11,4 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einleiten einer lipidsenkenden Therapie<sup>b</sup>; bei bereits bestehender lipidsenkender Therapie eine Dosiserhöhung der Therapie<sup>b</sup> gemäß der entsprechenden Fachinformation oder Umstellung auf eine andere lipidsenkende Therapie<sup>b</sup>. Behandlung mit Lorlatinib ohne Unterbrechung bei gleicher Dosis fortsetzen.</li> </ul>
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"> <li>• Einleiten einer lipidsenkenden Therapie<sup>b</sup> oder Dosiserhöhung der bestehenden Therapie<sup>b</sup> gemäß der entsprechenden Fachinformation oder Umstellung auf eine andere lipidsenkende Therapie<sup>b</sup>. Aussetzen von Lorlatinib bis zum Abklingen der Hypercholesterinämie und/ oder Hypertriglyceridämie auf einen leichten oder mäßigen Schweregrad.</li> <li>• Wiederaufnahme derselben Dosis von Lorlatinib bei maximierter lipidsenkender Therapie<sup>b</sup> gemäß der entsprechenden Fachinformation.</li> <li>• Bei erneutem Auftreten schwerer Hypercholesterinämie und/ oder Hypertriglyceridämie trotz maximaler lipidsenkender Therapie<sup>b</sup> gemäß der entsprechenden Fachinformation; Verringerung der Lorlatinib-Dosierung um 1 Stufe.</li> </ul>
<b>Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) (einschließlich psychotischer Effekte sowie Veränderungen von Wahrnehmung, Stimmung, mentalem Status oder Sprache)</b>	
Grad 2: Mäßig  <u>ODER</u>  Grad 3: Schwer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>
Grad 4: Lebensbedrohlich/ Sofortmaßnahmen indiziert	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lorlatinib endgültig absetzen.</li> </ul>
<b>Erhöhter Lipase-/ Amylasewert</b>	
Grad 3: Schwer  <u>ODER</u>  Grad 4: Lebensbedrohlich/ Sofortmaßnahmen indiziert	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aussetzen von Lorlatinib bis zum Rückgang der Lipase-/ Amylasewerte auf die Ausgangswerte. Anschließend Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung.</li> </ul>

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Lorlatinib-Dosierung
<b>Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis</b>	
Grad 1: Leicht  <u>ODER</u>  Grad 2: Mäßig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Endgültiges Absetzen von Lorlatinib bei erneutem Auftreten von ILD/ Pneumonitis oder einer ausbleibenden Erholung trotz Steroidbehandlung und 6-wöchiger Unterbrechung der Lorlatinib-Therapie.</li> </ul>
Grad 3: Schwer  <u>ODER</u>  Grad 4: Lebensbedrohlich/ Sofortmaßnahmen indiziert	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lorlatinib endgültig absetzen.</li> </ul>
<b>PR-Intervallverlängerung/ atrioventrikulärer Block (AV-Block)</b>	
AV-Block ersten Grads: Asymptomatisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>
AV-Block ersten Grads: Symptomatisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>
AV-Block zweiten Grads: Asymptomatisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>

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

Nebenwirkung <sup>a</sup>	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"> <li>• Aussetzen von Lorlatinib bis Hyperglykämie ausreichend kontrolliert ist, anschließend Behandlung mit Lorlatinib mit der nächst niedrigeren Dosis wieder aufnehmen.</li> <li>• Wenn eine ausreichende Kontrolle der Hyperglykämie bei optimaler medizinischer Versorgung nicht erreicht werden kann, Lorlatinib endgültig absetzen.</li> </ul>
<b>Andere Nebenwirkungen</b>	
Grad 1: Leicht  <u>ODER</u>  Grad 2: Mäßig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Je nach klinischer Indikation unveränderte Dosis in Betracht ziehen oder die Dosis um 1 Stufe verringern.</li> </ul>
Ab Grad 3: Schwer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lorlatinib bis zum Rückgang auf Grad 2 oder den Ausgangswert aussetzen. Anschließend Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung.</li> </ul>
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. <sup>a</sup> Die Schweregrad-Einteilungen entsprechen den CTCAE-Klassifizierungen des NCI. <sup>b</sup> Mögliche lipidsenkende Therapien: HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, Nikotinsäure, Fibratsäurederivate oder Ethylester von Omega--3-Fettsäuren.	

### 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]:  $\geq 30$  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-P450 (CYP) 3A4/5-Induktoren

Rifampin, ein starker Induktor von CYP3A4/5, wurde über 12 Tage einmal täglich mit oralen Dosen von 600 mg verabreicht und reduzierte bei gesunden Probanden die mittlere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (area under the curve, AUC) von Lorlatinib um 85 % und die C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>inf</sub> und C<sub>max</sub> 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<sub>inf</sub> und C<sub>max</sub> 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<sub>inf</sub> und C<sub>max</sub> einer oralen Einzeldosis von 500 mg Tolbutamid (ein sensibles 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<sub>inf</sub> und C<sub>max</sub> 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<sub>inf</sub> und C<sub>max</sub> 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.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691. [https://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356\(97\)00049-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356(97)00049-8).
4. Pfizer Europe Ma Eeig. Interim Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
5. Pfizer Europe Ma Eeig. 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 Non-Small Cell Lung Cancer; study B7461006; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2021.
6. Pfizer. A Study Of Lorlatinib Versus Crizotinib In First Line Treatment Of Patients With ALK-Positive NSCLC [online]. 2022 [Zugriff: 13.05.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03052608>.
7. Pfizer. 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 non-small cell lung cancer [online]. 2021 [Zugriff: 13.05.2022]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003315-35/DE>.
8. Shaw AT, Bauer TM, Marinis F et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(21): 2018-2029. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2027187>.
9. Takeda. ALTA-1L Study: A Study of Brigatinib Versus Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase Positive (ALK+) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (ALTA-1L) [online]. 2021 [Zugriff: 13.05.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737501>.
10. ARIAD Pharmaceuticals. A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer [online]. 2021 [Zugriff: 13.05.2022]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003447-19/DE>.



11. Camidge DR, Kim HR, Ahn 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): 2091-2108. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.035>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brigatinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom); Addendum zum Auftrag A20-42 [online]. 2020 [Zugriff: 05.05.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-85\\_brigatinib\\_addendum-zum-auftrag-a20-42\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-85_brigatinib_addendum-zum-auftrag-a20-42_v1-0.pdf).
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brigatinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-42\\_brigatinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-42_brigatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
14. Takeda. Brigatinib (Alunbrig): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 13.08.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/547/>.
15. Camidge DR, Kim HR, Ahn 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. *J Clin Oncol* 2020; 38(31): 3592-3603. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.00505>.
16. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(21): 2027-2039. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1810171>.
17. Pfizer Europe Ma Eeig. Fachinformation XALKORI 200 mg/ 250 mg Hartkapseln [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014260>.
18. Pfizer Europe Ma Eeig. Lorviqua 25 mg/ 100 mg Filmtabletten [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022462>.
19. Takeda Pharma. Alunbrig 30 mg/ 90 mg/ 180 mg Filmtabletten [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022304>.
20. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Lungenkarzinom [online]. 2018. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-007OL\\_1\\_S3\\_Lungenkarzinom\\_2018-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf).
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
22. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.

23. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile).
24. Tumorregister München. ICD-10 C34: kleinzell. BC; Survival [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34S\\_G-ICD-10-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34S_G-ICD-10-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf).
25. Tumorregister München. ICD-10 C34: nicht-kleinzell. BC; Survival [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N\\_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf).
26. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. 2020. URL: [https://download.adt-netzwerk.com/8\\_qk\\_2020/8\\_boqk\\_2020\\_lunge.pdf](https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf).
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2020. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Ramucirumab\\_D-515\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf).
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2020. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6472/2020-04-02\\_AM-RL-XII\\_Atezolizumab\\_D-486\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6472/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-486_TrG.pdf).
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16\\_AM-RL-XII\\_Crizotinib\\_nAWG\\_D-205\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-RL-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf).
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. A15-59 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Crizotinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf).
31. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar - Dezember 2020 [online]. 2021. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Dezember\\_2020\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2020_bf.pdf).

32. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand [online]. 2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html>.
33. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A 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: 174-184. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.012>.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cemiplimab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 04.11.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-98\\_cemiplimab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-98_cemiplimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
35. Roche Pharma. Alecensa 150 mg Hartkapseln [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021499>.

## Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Lorlatinib*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategien</b>
lorlatinib OR PF-6463922

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategien</b>
lorlatinib* OR PF-6463922 OR (PF 6463922) OR PF06463922

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategien</b>
lorlatinib OR PF-6463922 OR PF 6463922 OR PF06463922

#### *Suche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategien</b>
brigatinb OR AP-26113

## **2. EU Clinical Trials Register**

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategien</b>
brigatinib* OR AP-26113 OR (AP 26113) OR AP26113

## **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategien</b>
brigatinib OR AP-26113 OR AP 26113 OR AP26113

**Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben**

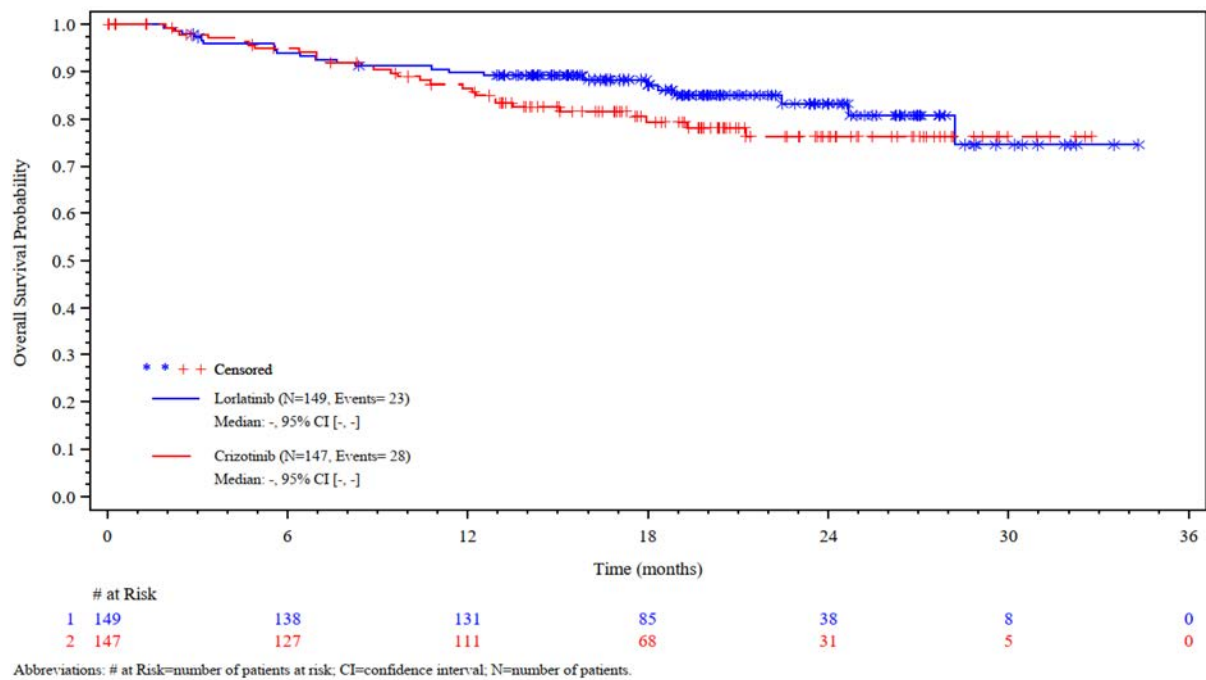


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Lorlatinib vs. Crizotinib, Studie CROWN

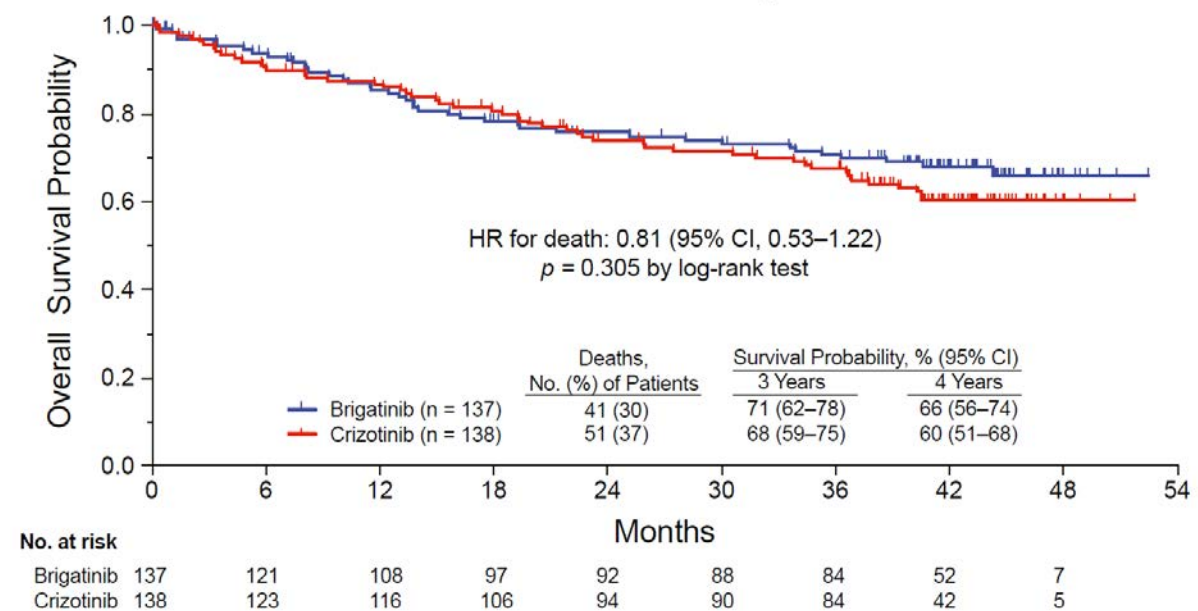


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib, Studie ALTA-1L (Datenschnitt vom 29.01.2021)

## Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller



oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?