

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstr. 13

10623 Berlin

23. September 2019

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Lorlatinib

veröffentlicht am 2. September 2019

Vorgangsnummer 2019-06-01-D-451

IQWiG Bericht Nr. 809

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Lorlatinib (Lorviqua®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Symptomatik
 4. 3. 2. 3. ZNS Metastasen
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 3. 2. 5. Lebensqualität
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Mit Lorlatinib (Lorliqua®) wird nach Crizotinib, Ceritinib, Alectinib und Brigatinib bereits das fünfte neue Arzneimittel für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Nachweis eines *ALK*Rearrangements bewertet. Lorlatinib ist zugelassen für die Therapie nach Vorbehandlung mit Alectinib oder Ceritinib in der Erstlinie, oder nach Crizotinib in der Erstlinie und mindestens einem weiteren *ALK*-Inhibitor in der Zweitlinie. Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet. Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie in Frage kommt, wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der *ALK*-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht in Frage kommt, wurde Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG haben unterschiedliche Einschätzungen, kommen aber in ihren Bewertungsvorschlägen zu gleichen Ergebnissen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppen / Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
für eine weitere antineoplastische systemische Therapie geeignet	Alectinib, Ceritinib, Kombinations- oder Monotherapie	nicht belegt	-	nicht belegt	-
für eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht geeignet	Best Supportive Care	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die ZVT entspricht weitgehend den aktuellen Empfehlungen. Bei Patienten, die für eine weitere antineoplastische systemische Therapie geeignet sind, steht zusätzlich zu den festgelegten Optionen auch Brigatinib als *ALK*-Inhibitor und die Immunchemotherapie zur Verfügung.
- Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten von B7461001, einer internationalen, multizentrischen, offenen, nicht-randomisierten Phase-I/II-Studie, in der Patienten in 6 Kohorten eingeordnet wurden. Die Kohorten 3B, 4 und 5 entsprechen wohl den Kriterien der Zulassung von Lorlatinib.
- Die Remissionsraten liegen bei 35-40%, die Überlebensrate nach 12 Monaten bei 60-65%. Lorlatinib hat eine hohe Wirksamkeit bei cerebralen Metastasen.
- Die im Dossier vorgelegten Ergebnisse zur Überlebenszeit beruhen auf dem Datenschnitt vom 15. März 2017. Aktuelle Daten mit längeren Nachbeobachtungszeiten zur Dokumentation der Nachhaltigkeit der Therapieeffekte fehlen.
- Lorlatinib hat ein eigenes Nebenwirkungsprofil mit Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und Ödemneigung. Lorlatinib ist ein starker Induktor von Cytochrom P450 (CYP3A) mit dem Risiko relevanter Arzneimittelinteraktionen bei entsprechender Komedikation.

Lorlatinib gehört zu den wirksamsten *ALK*-Inhibitoren. Eine exakte Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Studien nicht möglich.

2. Einleitung

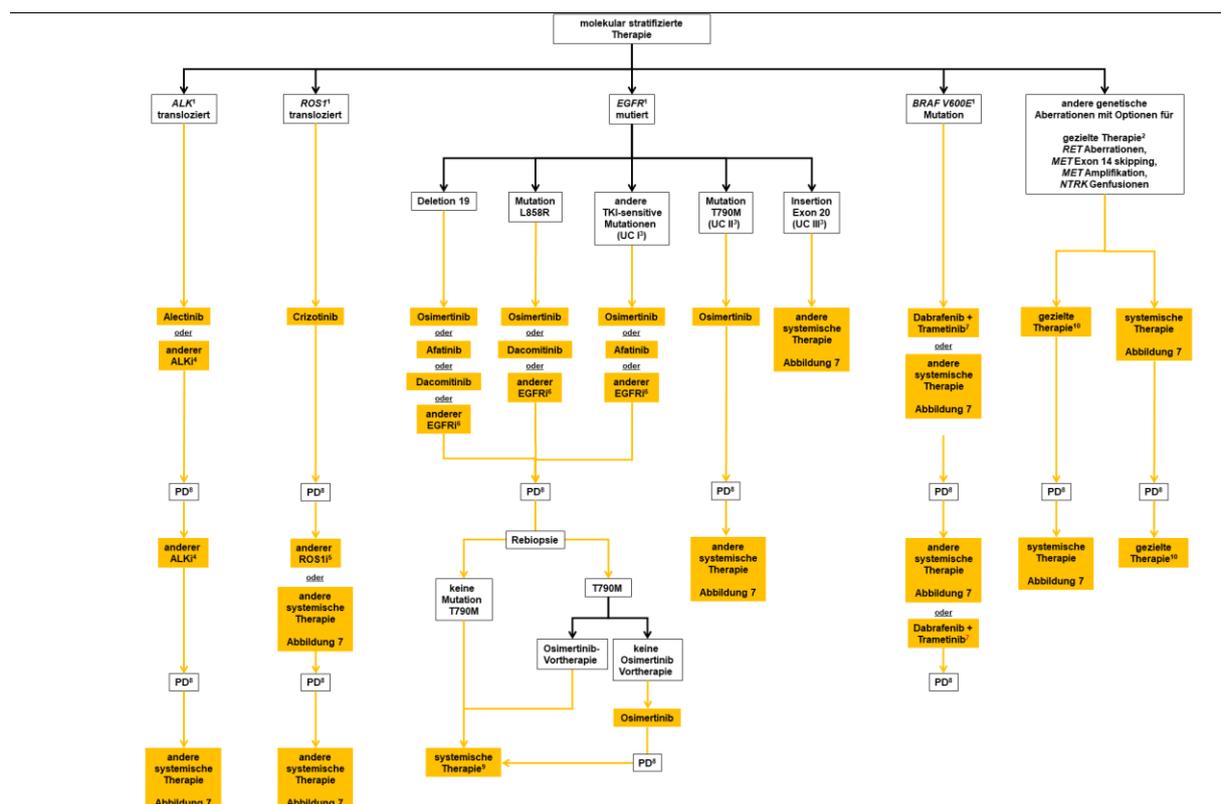
Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wurde für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren.

Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei der Krebssterblichkeit liegt das Lungenkarzinom bei Männern an erster, bei Frauen an zweiter Stelle.

3. Stand des Wissens

Basis für die Stratifikation der medikamentösen Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC ist heute die gezielte molekulargenetische Diagnostik auf prädiktive Mutationen [2, 3]. Unsere aktuellen Empfehlungen sind in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Molekular stratifizierte Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms [3]



Legende: ¹ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ²ROS1 – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; ³EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; ⁴BRAFV600E – Punktmutation im BRAF-Gen; ⁵andere genetische Aberrationen – BRAFV600E; *c-MET Exon 14 skipping* mutation; *NTRK* Fusionen; ⁶UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UCII – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; ⁷ALKi – ALK-Inhibitor: Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Lorlatinib, siehe Lungenkarzinom Zulassungsstatus; ⁸ROSi – ROS1-Inhibitor: Ceritinib, Crizotinib, Cabozantinib, Lorlatinib siehe Lungenkarzinom Zulassungsstatus; ⁹EGFR-TKI – Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib; ¹⁰Dabrafenib/Trametinib kann in der Erst- oder der Zweitlinientherapie eingesetzt werden, siehe Lungenkarzinom Zulassungsstatus; ¹¹CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; ¹²andere systemische Therapie, z. B. Carboplatin/Paclitaxel/Atezolizumab

mab/Bevacizumab; ¹⁰ jeweils in Abhängigkeit von der Zulassung; Larotrectinib ist von der EMA zugelassen bei NTRK-Genfusionen, wenn keine anderen, zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, siehe Lungenkarzinom Zulassungsstatus;

Bei 4-5% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement (Gentranslokation oder –inversion) mit Beteiligung des *ALK* Gens nachweisbar. Häufigster Translokationspartner ist *EML4*. Diese erworbene genetische Veränderung führt zur Überexpression von ALK (Anaplastische Lymphom-Kinase). ALK ist eine Tyrosinkinase, die im normalen Lungengewebe nicht aktiv ist. Durch die ständige ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen. Der Nachweis von ALK Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom, jüngerem Lebensalter und dem fehlenden Nachweis von aktivierenden EGFR Mutationen.

Daten zu den gezielten ALK-Inhibitoren in der Zweit- und Drittlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Randomisierte Studien zu gezielten Inhibitoren in der Zweitlinientherapie von Patienten mit ALK+ NSCLC

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Shaw, 2013 [4]	Zweitlinie	Docetaxel oder Pemetrexed	Crizotinib	347	20 vs 65 ⁶ p < 0,0001	3,0 vs 7,7 0,49 ⁷ p < 0,0001	22,8 vs 20,3 1,02 n. s. ⁹
Shaw, 2017 [5]	Zweitlinie, nach Crizotinib	Docetaxel oder Pemetrexed	Ceritinib	231	6,9 vs 39,1	1,6 vs 5,4 0,41 p < 0,001	20,1 vs 18,1 1,00 n. s.
Shaw, 2016 [6], Ou, 2017 [7] Yang, 2017 [8]	Zweitlinie		Alectinib	225	51,3	8,3	26
Novello, 2017 [9]	Drittlinie, nach platinhaltiger Chemotherapie und nach Crizotinib	Docetaxel oder Pemetrexed	Alectinib	107	2,9 vs 37,5	1,4 vs 9,6 0,15 p < 0,001	n. s.
Kim, 2017 [10]	Zweitlinie, nach Crizotinib	Ceritinib	Brigatinib 180 mg	110	54	16,7	34,1
Solomon, 2017 [11, 12], Dossier	nach Vorbehandlung mit 1 ALK-Inhibitor (außer Crizotinib)		Lorlatinib	27			63,8
	nach Vorbehand-			65		7,3	67,7 ⁹

	lung mit 2 ALK-Inhibitoren						
	nach Vorbehandlung mit 3 ALK-Inhibitoren			46		5,6	62,0 ⁹

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant; ⁹ Rate nach 12 Monaten;

Lorlatinib ist ein Inhibitor der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) und von ROS1. Die chemische Struktur basiert auf Crizotinib.

4. Dossier und Bewertung von Lorlatinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der Ansatz für die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Stand des Wissens und den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Allerdings geht das Spektrum der Therapieoptionen über die Chemotherapie hinaus.

Therapieoptionen sind:

1. Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie in Frage kommt:
 - Brigatinib
 - Immunchemotherapie
 - Chemotherapie bei Kontraindikation gegen Immuntherapie
2. Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht in Frage kommt:
 - Best Supportive Care

4. 2. Studien

Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, offene, nicht vergleichende, nicht-randomisierte Phase-I/II-Studie B7461001. In diese Studie wurden Patienten mit ALK- oder ROS1-Translokationen unterschiedlicher Therapiestadien aufgenommen. Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in Peer-Review-Journals publiziert [11, 12]. Dosierung von Lorlatinib in Phase II war 100 mg einmal täglich, mit Hinweisen zur Dosisreduktion bei Nebenwirkungen.

In der Studie B7461001 wurden 6 Patientenkohorten differenziert. Die Kohorten 3B, 4 und 5 entsprechen wohl weitgehend den Zulassungsbestimmungen der EMA.

Das Dossier basiert auf dem Datenschnitt vom 15. März 2017.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Studienparameter bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Sie war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Überlebensrate liegt nach 12 Monaten

sowohl bei Patienten nach 2 als auch nach 3 Vortherapien über 50%. Das ist ein hoher Wert in dieser Krankheitssituation. Daten nach längerer Nachbeobachtungszeit fehlen.

4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem fortgeschrittenen Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit NSCLC. Ein spezielles Problem beim ALK+ NSCLC ist die hohe und morbiditätsträchtige Rate von ZNS Metastasen.

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit liegt bei 5-8 Monaten. Dieser Wert liegt im Bereich der Daten zu Ceritinib und Alectinib, aber unterhalb der Daten zu Brigatinib, siehe Tabelle 2.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Daten zur Remissionsrate bei allen Patienten fehlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

In der Publikation der Daten lag die Remissionsrate für Patienten nach ≥ 2 Vortherapien bei 38,7%.

4. 3. 2. 3. ZNS-Metastasen

Die Rate cerebraler Metastasen ist bei Patienten mit ALK+ NSCLC besonders hoch, insbesondere nach einer Vorbehandlung mit Crizotinib. Hier liegt die erwartete Metastasierungsrate im ZNS bei etwa 70%. Dieser Wert wurde auch in der B7461001-Studie bestätigt. 95 von 139 Patienten (70%) mit Vortherapien entsprechend der Zulassung hatten cerebrale Metastasen. Die Remissionsrate unter Lorlatinib lag bei 41,7%, 55,6% bzw. 39,5%, abhängig von der Zahl der Vortherapien.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in der Zulassungsstudie bei 38% der 111 Patienten in den Kohorten 4 und 5 auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hypercholesterinämie bei 81% der Patienten mit 16% im Grad 3/4, Hypertriglyceridämie bei 60% mit 16% im Grad 3/4. Weitere häufige Nebenwirkungen waren Ödeme (43%) und Gewichtszunahme (31%). Kognitive Defizite traten bei 1% der Patienten auf.

Lorlatinib ist ein starker Induktor von Cytochrom P450 (CYP3A). Schwere Hepatotoxizität trat bei Patienten auf, die mit anderen, CYP3A-induzierenden Medikamenten behandelt wurden.

4. 3. 2. 5. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität wurde mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30, krankheitsspezifische Parameter mittels des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erfasst. Dabei zeigte sich in der Mehrheit der Allgemeinsymptome eine Stabilität. Verbesserungen wurden bei Fatigue, Appetitlosigkeit und Schlaflosigkeit erfasst. Bei den krankheitsspezifischen Symptomen zeigte sich ebenfalls in der Mehrheit eine Stabilisierung, mit Anhaltspunkten für eine Verbesserung bei Dyspnoe, Husten, Hämoptoe und Thoraxschmerzen.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist kurz. Aufgrund fehlender Daten im Dossier zum Vergleich von Lorlatinib mit anderen ALK-Inhibitoren wird keine Auswertung der vorgelegten bzw. publizierten Daten vorgenommen.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Lorlatinib gehört zu den wirksamsten, bisher zugelassenen ALK-Inhibitoren. Dieser Effekt zeigt sich in der Zulassungsstudie bei vorbehandelten Patienten [11, 12]. Besonderheiten von Lorlatinib sind

- hohe Remissionsraten bei vorbehandelten Patienten
- hohe Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen
- eigenes Nebenwirkungsspektrum mit Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und Ödemen
- starker Induktor von Cytochrom P450 (CYP3A) mit dem Risiko relevanter Medikamenteninteraktionen

Daten zum direkten Vergleich mit anderen ALK-Inhibitoren liegen bisher nicht vor. Indirekte Vergleiche mit Arzneimitteln wie Brigatinib sind formal möglich, inhaltlich aber aufgrund der Heterogenität der Patienten in diesen fortgeschrittenen Therapiestadien nur wenig sinnvoll.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status September 2019. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
4. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al.: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 368:2385-2394, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1214886
5. Shaw AT, Kim TM, Crino L et al.: Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 18:874-886, 2017. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30339-X
6. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S et al.: Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 17:234-242, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00488-X
7. Ou SH, Ahn JS, de Petris L et al.: Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A phase II global study. J Clin Oncol 34:661-668, 2016. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.9443
8. Yang YC, Ou SI, de Petris L et al.: Pooled systemic efficacy and safety data from the pivotal phase II studies (NP28673 and NP28761) of alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 12:1552-1560, 2017 Jul 6. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.06.070

9. Novello S, Mazieres J, Oh IJ et al.: Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. Ann Oncol 29:1409-1416, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy121](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy121)
10. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ et al.: Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol 35:2490-2498, 2017. DOI : [10.1200/JCO.2016.71.5904](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5904)
11. Shaw AT, Felip E, Bauer TM et al.: Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. Lancet Oncol 18:1590-1599, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30680-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30680-0)
12. Solomon BJ, Besse B, Tauer TM et al.: Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. Lancet Oncol 19:1654-1667, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30649-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30649-1)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber (Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Lungentumorzentrum München, München), Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt) und Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

Für die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO



Prof. Dr. med. R. M. Huber
Sprecher

Prof. Dr. med. Frank Griesinger
Stellvertretender Sprecher