

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lorlatinib
**Neues Anwendungsgebiet: Nicht-
kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+,
Erstlinie**

Berlin, den 22. Juni 2022

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Lorlatinib (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, Erstlinie) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1365,

Auftrag: A22-31, Version 1.0, Stand: 30.05.2022:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5594/2022-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lorlatinib-D-792.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2022-03-01-D-792:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/806/>

Inhaltsverzeichnis

.....	3
TEIL 1: Allgemeine Aspekte	3
Einleitung	3
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) .	4
Eingereichte Daten.....	4
Endpunkte	5
Gesamtüberleben	5
Morbidität.....	5
Sicherheit	6
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
Fazit.....	6
Literaturverzeichnis	7

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Lorlatinib ist ein selektiver, Adenosintriphosphat(ATP)-kompetitiver Inhibitor der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) und der c-ros-Onkogen-1(ROS1)-Tyrosinkinasen.

Lorlatinib als Monotherapie wird u. a. angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom („non-small cell lung cancer“, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden (1).

Die vorliegende Nutzenbewertung betrifft die oben genannte Indikation.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lorlatinib

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

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.

Eingereichte Daten

Die Zulassung von Lorlatinib in der genannten Indikation basierte auf der multinationalen, multizentrischen, offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie der Phase III „CROWN“ zum Vergleich von Lorlatinib mit Crizotinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, unbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (2-4).

Da es keine weiteren randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) zu Lorlatinib in dieser Indikation gibt und Crizotinib nicht der ZVT des G-BA entspricht, hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) einen indirekten Vergleich mit Brigatinib über den Brückenkompator Crizotinib eingereicht, welcher auf der Studie „ALK in Lung Cancer Trial of Brigatinib in 1st Line“ (ALTA-1L), einer multinationalen, multizentrischen, offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie der Phase III zum Vergleich von Brigatinib mit Crizotinib in der gleichen Indikation (5-8) basiert.

Es gibt mehrere Kritikpunkte an diesen beiden Studien. Beide Studien haben ein offenes Studiendesign, welches mit erhöhtem Verzerrungspotenzial einhergeht (9).

Beide Studien haben einen hohen Anteil von Patientinnen und Patienten asiatischer Herkunft, sodass in der CROWN-Studie < 50 % kaukasische Patientinnen und Patientinnen eingeschlossen wurden, was die Übertragbarkeit infrage stellt.

In beiden Studien haben die Patientinnen und Patienten ein mittleres Alter < 60 Jahre. Das mittlere Erkrankungsalter für NSCLC beträgt jedoch 69 Jahre bei Frauen und 70 Jahre bei Männern (10). In dieser Altersgruppe gibt es aber für die medikamentöse Therapie mit ALK-Inhibitoren relevante Komorbiditäten. Bezüglich älterer Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC (also ≥ 65 Jahre) „liegen nur in begrenztem Umfang Daten [für Lorlatinib] vor, sodass keine Dosisempfehlungen für Patienten ab einem Alter von 65 Jahren möglich ist“ (1).

Der indirekte Vergleich wird durch Unterschiede zwischen den Studien erschwert.

Anders als in der ALTA-1L-Studie erfolgte in der CROWN-Studie kein regelhaftes Crossover. Dies schränkt wegen der hohen Bedeutung von Therapiesequenzen beim ALK-positiven NSCLC die Aussagekraft des Vergleichs ein.

Die Daten für das Gesamtüberleben für Lorlatinib sind zudem noch unreif (11).

Das IQWiG sieht durch Unterschiede in der Vorbehandlung und Nachbeobachtung in den beiden Studien „keine hinreichende Ähnlichkeit bei der Operationalisierung für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen [...], sodass zu den genannten Endpunkten kein indirekter Vergleich durchgeführt wird.“ [IQWiG Dossierbewertung, S.28]

Endpunkte

Gesamtüberleben

Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lorlatinib und Brigatinib (Modul 4A, S. 144). [Dossier pU, Modul 4A, S. 144]

Bei Betrachtung der vom IQWiG nicht bewerteten, weiteren patientenrelevanten Endpunkte ergibt sich Folgendes:

Morbidität

Für die Erfassung der Symptomatik wurde in beiden Studien der allgemeine Fragebogen EORTC QLQ-C30 und der für Lungenkrebs spezifische Fragebogen EORTC QLQ-LC13 verwendet.

Im indirekten Vergleich der Ergebnisse des EORTC-QLQ-C30 zur Symptomatik gab es unter Lorlatinib statistisch signifikant weniger Übelkeit/Erbrechen, weniger Diarrhoe und weniger Appetitlosigkeit (dafür erhebliche Gewichtszunahme, s. u.). Diese drei Parameter sind hier jedoch eher als unerwünschte Ereignisse (UE) und nicht als Krankheits-symptome anzusehen.

Für die Symptome Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten zeigte der indirekte Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Lorlatinib und Brigatinib (Modul 4A, S. 192). [Dossier pU, Modul 4A, S. 192]

Im indirekten Vergleich der Ergebnisse des EORTC QLQ-LC13 zur Symptomatik gab es unter Brigatinib statistisch signifikant weniger Dyspnoe, weniger Schmerzen im Arm oder in der Schulter und weniger periphere Neuropathie. Die Ergebnisse zur Dyspnoe sind somit zwischen den beiden Fragebögen inkonsistent.

Für die Symptome Schmerzen (Brust), Schmerzen (andere), Husten, Hämoptoe, Alopezie, Dysphagie und Mundschmerzen zeigte der indirekte Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Lorlatinib und Brigatinib (Modul 4A, S. 205). [Dossier pU, Modul 4A, S. 205]

Für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) wurde in beiden Studien der allgemeine Fragebogen EORTC QLQ-C30 verwendet.

Es ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Brigatinib in der Skala „Soziale Funktion“. In den anderen Skalen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Modul 4A, S. 217). [Dossier pU, Modul 4A, S. 217]

Sicherheit

Die Unvollständigkeit und Heterogenität der Daten für den indirekten Vergleich zur Sicherheit erschweren die Nutzenbewertung erheblich. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass im Vergleich zu Lorlatinib bei der Therapie mit Brigatinib mehr Bradykardien entstanden, mehr gastrointestinale Probleme berichtet wurden und häufiger Husten auftrat. Demgegenüber wurden bei einer Therapie mit Lorlatinib mehr Fettstoffwechselstörungen als bei der Therapie mit Brigatinib berichtet. Außerdem wurden mehr Ödeme beobachtet und eine vermehrte Gewichtszunahme der mit Lorlatinib behandelten Patientinnen und Patienten (Modul 4A, S. 313). [Dossier pU, Modul 4A, S.313]

Hervorzuheben sind einige Ergebnisse aus der CROWN-Studie zu UE von Lorlatinib: In den Endpunkten Erinnerungsvermögen eingeschränkt, periphere Neuropathie, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, psychiatrische Erkrankungen, Hypertonie und Hypotonie ergaben sich jeweils statistisch signifikante Nachteile für Lorlatinib (Modul 4A, S. 246). [Dossier pU, Modul 4A, S. 246]

Zusammenfassend lässt sich aus diesen Daten kein eindeutiger Vorteil von Lorlatinib gegenüber der ZVT erkennen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Wie oben beschrieben gibt es erhebliche Limitationen bei den verfügbaren Daten. Aufgrund der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich zwischen Lorlatinib und Brigatinib lässt sich kein Zusatznutzen für Lorlatinib ableiten.

Im Gegenteil, bei Betrachtung der UE von Lorlatinib kann ein erhöhter Schaden nicht ausgeschlossen werden.

Besonders kritisch ist die Rate neurokognitiver UE (z. B. Wortfindungsstörungen, Verlangsamung, Vergesslichkeit) bei 39,7 % von 295 Patienten (12), sowie von psychiatrischen UE bei 30,2 % (vs. 16,2 % bei Crizotinib, Modul 4A, S. 242), davon 34,6 % mit Hospitalisierungsbedarf (13). [Dossier pU, Modul 4A, S. 242]

Weitere relevante UE sind Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Polyneuropathien und Gewichtszunahme.

In Zusammenschau der verfügbaren Daten besteht aus Sicht der AkdÄ kein Beleg für einen Zusatznutzen von Lorlatinib in dieser Indikation.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ besteht für Lorlatinib für erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

Literaturverzeichnis

1. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Lorviqua® 25 mg/100 mg Filmtabletten". Stand: Januar 2022.
2. European Medicines Agency (EMA): Lorviqua® – Lorlatinib: EPAR (Assessment Report, variation assessment report): https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/lorviqua-h-c-4646-ii-0015-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 9. Juni 2022). EMA/22356/2022, Procedure No. EMEA/H/C/004646/II/0015. Amsterdam, 16. Dezember 2021.
3. Solomon BJ, Bauer TM, Ignatius Ou SH et al.: Post hoc analysis of lorlatinib intracranial efficacy and safety in patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer from the phase III CROWN study. *J Clin Oncol* 2022; JCO2102278.
4. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F et al.: First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 2018-2029.
5. Garcia Campelo MR, Lin HM, Zhu Y et al.: Health-related quality of life in the randomized phase III trial of brigatinib vs crizotinib in advanced ALK inhibitor-naïve ALK+non-small cell lung cancer (ALTA-1L). *Lung Cancer* 2021; 155: 68-77.
6. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al.: Brigatinib versus crizotinib in ALK inhibitor-naïve advanced ALK-positive NSCLC: final results of phase 3 ALTA-1L trial. *J Thorac Oncol* 2021; 16: 2091-2108.
7. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al.: Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naïve ALK-positive non-small cell lung cancer: second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3592-3603.
8. 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: 2027-2039.
9. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304: 793-794.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html> (letzter Zugriff: 9. Juni 2022). Stand: Juli 2021.
11. Pfizer Inc: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/three-year-follow-data-phase-3-crown-trial-pfizers>. Letzter Zugriff: 9. Juni 2022.
12. Bauer TM, Felip E, Solomon BJ et al.: Clinical management of adverse events associated with lorlatinib. *Oncologist* 2019; 24: 1103-1110.
13. Sisi M, Fusaroli M, De Giglio A et al.: Psychiatric adverse reactions to anaplastic lymphoma kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer: analysis of spontaneous reports submitted to the FDA adverse event reporting system. *Target Oncol* 2022; 17: 43-51.