



IQWiG-Berichte – Nr. 809

Lorlatinib (NSCLC) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-48
Version: 1.0
Stand: 29.08.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.05.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-48

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, 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.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Ulrike Mikulić
- Christiane Balg
- Charlotte Guddat
- Marco Knellingen
- Petra Kohlepp
- Regine Potthast
- Dominik Schierbaum
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Lorlatinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

Keywords: Lorlatinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	7
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	8
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	9
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	9
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	9
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	10
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	10
2.7.3.2 Studienpool	11
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	12
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	12
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	12
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	12
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	12
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	12
2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	13

2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	13
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	13
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	13
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	14
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	14
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	15
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	15
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	15
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	15
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	19
3.2.1	Behandlungsdauer	19
3.2.2	Verbrauch	20
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	20
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	21
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	21
3.2.6	Versorgungsanteile	23
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	23
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	24
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	24
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	25
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
5	Literatur	34
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	38

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lorlatinib.....	3
Tabelle 3: Lorlatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lorlatinib.....	5
Tabelle 5: Lorlatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 6: Lorlatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	24
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	25
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALK	anaplastische Lymphomkinase
BSC	Best supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
UICC	Union for International Cancer Control

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 erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.05.2019 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 externer Sachverständiger (einer Beraterin / 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.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

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

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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. 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

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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 29.05.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lorlatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als 1. Therapie mit ALK-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) oder nach Crizotinib und mindestens 1 anderen ALK-TKI.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lorlatinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als 1. Therapie mit ALK-TKIs oder nach Crizotinib und mindestens 1 anderen ALK-TKI		
1	Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Monochemotherapien
2	Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt	Best supportive Care
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

Ergebnisse

Der pU identifiziert für beide Fragestellungen jeweils keine randomisierte kontrollierte Studie

zu Lorlatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet und zieht daher die Ergebnisse der 1-armigen Studie B7461001 mit Lorlatinib zur Bewertung des Zusatznutzens heran.

In dieser Studie wurden die Patientinnen und Patienten abhängig von der vorliegenden Treiber-mutation und ihrer Vorbehandlung in 6 Kohorten eingeteilt, von denen der pU 3 Kohorten für die Nutzenbewertung heranzieht. Nur für 1 der 3 Kohorten lagen weitere Informationen zur Vorbehandlung vor. In dieser Kohorte waren die Patientinnen und Patienten mehrheitlich zulassungsgemäß vorbehandelt worden (Alectinib bzw. Ceritinib in der Erstlinientherapie).

Der pU verzichtet auf eine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, da die Aussagesicherheit der vorliegenden Evidenz zu gering sei, um in Abwesenheit dramatischer Effekte einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen abzuleiten.

Da der pU keine Ergebnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, ist die Ableitung eines Zusatznutzens von Lorlatinib nicht möglich. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt und für solche, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Lorlatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als 1. Therapie mit ALK-TKIs oder nach Crizotinib und mindestens 1 anderen ALK-TKI			
1	Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Monochemotherapien	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt	Best supportive Care	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor			

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 mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als 1. Therapie mit ALK-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) oder nach Crizotinib und mindestens 1 anderen ALK-TKI.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lorlatinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als 1. Therapie mit ALK-TKIs oder nach Crizotinib und mindestens 1 anderen ALK-TKI		
1	Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Monotherapie
2	Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt	Best supportive Care
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor		

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 nennt der pU konkrete Kombinations- oder Monotherapie, die aus seiner Sicht als Chemotherapien infrage kämen, ohne seine Auswahl zu begründen (siehe Abschnitt 2.7.1).

Die Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde für beide Fragestellungen anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Lorlatinib (Stand zum 06.05.2019)
- bibliografische Recherche zu Lorlatinib (letzte Suche am 06.05.2019)
- Suche in Studienregistern zu Lorlatinib (letzte Suche am 06.05.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Lorlatinib (letzte Suche am 17.06.2019)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für beide Fragestellungen keine direkt vergleichende, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit Lorlatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In Ermangelung vergleichender Studien zu Lorlatinib im Anwendungsgebiet stellt der pU die Daten aus der noch laufenden 1-armigen Zulassungsstudie B7461001 mit einer Lorlatinib-Monotherapie dar [3] und zieht diese für seine Nutzenbewertung heran.

Der pU verzichtet für beide Fragestellungen auf eine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Er begründet dies damit, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC keine dramatischen Effekte für die patientenrelevanten Endpunkte zu erwarten seien.

In der Studie B7461001 wurden die Patientinnen und Patienten abhängig von der vorliegenden Treibermutation und ihrer Vorbehandlung in 6 Kohorten eingeteilt, von denen der pU 3 Kohorten für die vorliegende Nutzenbewertung heranzieht, da sie aus seiner Sicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Lorlatinib entsprechen. In diesen Kohorten sollte die Vorbehandlung entweder aus 1 ALK-TKI ausgenommen Crizotinib (EXP-3B) oder aus 2 (EXP-4) bzw. 3 ALK-TKIs (EXP-5) bestehen. In allen 3 Kohorten war eine beliebige Anzahl vorheriger Chemotherapien erlaubt.

Laut zugelassenem Anwendungsgebiet wird Lorlatinib entweder nach einer Vorbehandlung mit Alectinib oder Ceritinib oder nach einer Vorbehandlung mit Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI eingesetzt [4]. Für die vom pU herangezogenen 3 Kohorten sind die Kriterien für die Vorbehandlung breiter gefasst. Inwieweit die Vorbehandlungen in den 3 vom pU dargestellten Kohorten dennoch der Zulassung entsprechen, thematisiert der pU in Modul 4 A des Dossiers nicht. 1 Publikation zur Studie [3] ist zu entnehmen, dass die Vorbehandlung von Patientinnen und Patienten in der Kohorte EXP-3B mehrheitlich der Zulassung entspricht.

Von 28 Patientinnen und Patienten hatten 26 (92,9 %) als Vorbehandlung Alectinib bzw. Ceritinib in der Erstlinientherapie erhalten, nur jeweils 1 Patientin oder 1 Patient war mit Brigatinib bzw. Entrectinib vorbehandelt. Die Publikation enthält keine separaten Informationen zur Vorbehandlung für die Kohorten EXP-4 und EXP-5.

Insgesamt schlussfolgert der pU, dass die Aussagesicherheit der vorliegenden Evidenz (1-armige Studie B7461001) zu gering sei, um in Abwesenheit dramatischer Effekte einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gemäß den Anforderungen der G-BA-Verfahrensordnung abzuleiten. In den zusammenfassenden Aussagen zur Bewertung von Lorlatinib (Abschnitte 4.4.1 und 4.4.2 von Modul 4 A des Dossiers) versucht der pU dennoch auf Basis der Studie B7461001 eine Einordnung von Lorlatinib in den derzeitigen medizinischen Kontext vorzunehmen.

In Übereinstimmung mit dem pU werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die vorgelegten Daten als nicht geeignet bewertet, einen Zusatznutzen für Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für Fragestellungen 1 und 2 keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als 1 Therapie mit ALK-TKIs oder nach Crizotinib und mindestens 1 anderen ALK-TKI vor.

Es ergibt sich daher für beide Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Lorlatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Lorlatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als 1. Therapie mit ALK-TKIs oder nach Crizotinib und mindestens 1 anderen ALK-TKI			
1	Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Monochemotherapien	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt	Best supportive Care	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor			

Die oben beschriebene Einschätzung zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt folgende Vergleichstherapien:

- Fragestellung 1: Für Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt: eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Monochemotherapien.
- Fragestellung 2: Für Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt: Best supportive Care.

Dies entspricht jeweils der Festlegung des G-BA.

Für Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt (Fragestellung 1), benennt der pU im Weiteren konkrete Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen für eine mögliche Chemotherapie. Dies sind Kombinationschemotherapien von Cisplatin bzw. Carboplatin jeweils mit Docetaxel, Paclitaxel oder Vinorelbin, oder Monochemotherapien mit Docetaxel, Pemetrexed oder Vinorelbin. Eine Begründung für die Auswahl dieser konkreten Therapien nimmt der pU nicht vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ohne Einschränkung auf bestimmte Chemotherapien herangezogen.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lorlatinib zur Behandlung von Erwachsenen mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als 1. Therapie mit ALK-TKIs oder nach Crizotinib und mindestens 1 anderen ALK-TKI. Die Bewertung soll gegenüber der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte erfolgen.

Die Fragestellung des pU ist sachgerecht.

Einschlusskriterien

Der pU definiert Einschlusskriterien für RCTs zu Lorlatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sowie Einschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Lorlatinib. Bei den weiteren Untersuchungen sollen Studien bis zur besten gefundenen Evidenzstufe

eingeschlossen, und Studien niedrigerer Evidenzstufe als die beste verfügbare Evidenzstufe ausgeschlossen werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die vom pU herangezogenen Studien hinsichtlich Relevanz und Aussagekraft geprüft.

Da der pU keine geeigneten Daten zur Bewertung eines Zusatznutzens von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, werden die Einschlusskriterien nicht weiter kommentiert.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Lorlatinib durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Lorlatinib durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zu Lorlatinib ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Der pU führt keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen keinen Vergleich zwischen Lorlatinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen und daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet sind.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Lorlatinib bei Erwachsenen mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als 1. Therapie mit ALK-TKIs oder nach Crizotinib und mindestens 1 anderen ALK-TKI umfasst die 1-armige Studie B7461001.

In dieser Studie wurden die Patientinnen und Patienten abhängig von der vorliegenden Treibermutation und ihrer Vorbehandlung in 6 Kohorten eingeteilt, von denen der pU 3 für die Nutzenbewertung heranzieht. Es besteht jedoch bei 2 der eingeschlossenen Kohorten Unsicherheit darüber inwieweit die Vorbehandlung der Zulassung von Lorlatinib entspricht (siehe Abschnitt 2.3).

Darüber hinaus konnte in der Studie B7461001 die Lorlatinibdosis bei Unverträglichkeit in 3 Schritten von 100 mg täglich über 75 mg und 50 mg bis auf 25 mg täglich reduziert werden. Dies entspricht nicht den Vorgaben der Fachinformation, in der nur eine Reduktion in 2 Schritten über 75 mg auf 50 mg täglich vorgesehen ist. Der pU adressiert diese Diskrepanz im vorgelegten Dossier nicht, was aber ohne Konsequenz bleibt, da die Daten für die vorliegende Nutzenbewertung ungeeignet sind.

Da die vom pU vorgelegten Daten keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, sind sie für die Bewertung eines Zusatznutzens von Lorlatinib nicht geeignet.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet liegen keine RCTs vor (siehe Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung).

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lorlatinib herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lorlatinib herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Die im Dossier des pU vorgelegten weiteren Untersuchungen sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen werden daher nicht kommentiert.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Ausführungen des pU zur Aussagekraft der Nachweise beziehen sich auf die 1-armige Studie B7461001. Die vorgelegten Daten sind für die Bewertung eines Zusatznutzens von

Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt in Modul 4 A, Abschnitt 4.4.2, zunächst dar, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet für die patientenrelevanten Endpunkte keine dramatischen Effekte zu erwarten seien und daher die vorgelegte Evidenz (eine 1-armige Studie) nicht geeignet sei, einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Lorlatinib zu belegen.

Im Folgenden beschreibt der pU warum Lorlatinib aus seiner Sicht dennoch eine relevante Therapieoption darstelle. Er begründet dies unter anderem mit einer guten Zentralnervensystem-Gängigkeit des Wirkstoffs und einem breiten Wirkspektrum gegenüber problematischen Resistenzmutationen.

Die Einschätzung des pU, dass auf Basis der vorliegenden Evidenz für Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen im Anwendungsgebiet abgeleitet werden kann, wird geteilt.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lorlatinib eingesetzt.

2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage weiterer Untersuchungen damit, dass es sich bei der 1-armigen Studie B7461001 um die derzeit bestverfügbare Evidenz handle, die daher die Grundlage für die Nutzenbewertung sowie auch für die Zulassung darstelle.

Die vom pU vorgelegten Daten sind zum Nachweis eines Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

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 die Erkrankung des NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar. Lorlatinib ist laut Fachinformation als Monotherapie angezeigt bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:

- Alectinib oder Ceritinib als 1. Therapie mit ALK-TKI
oder
- Crizotinib und mindestens 1 anderen ALK-TKI [4].

Der pU führt aus, dass das Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten ab der 2. Therapielinie mit vorbehandeltem ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC im Stadium IIIB oder IV, die nicht mehr kurativ behandelt werden können, umfasst. Die Stadieneinteilung beruht bei der Herleitung der Zielpopulation auf der 7. Auflage der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) [5].

Die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) unterteilt sich aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie

- infrage kommt oder
- nicht infrage kommt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass ein Bedarf an Therapien für Patientinnen und Patienten bestehe, die unter ALK-Inhibitoren progredient sind und zum Großteil bereits Resistenzen entwickelt haben.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Zunächst schätzt der pU für das Lungenkarzinom zum einen die 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2019 und zum anderen die 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2018 zuzüglich der Inzidenz für das Jahr 2019. Ersteres dient ihm als Untergrenze, Letzteres als Obergrenze seiner Berechnungen für die Zielpopulation.

Der pU entnimmt die Angaben zur Inzidenz einer gemeinsamen Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2017 [6]. Er schätzt die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr

2019 anhand der rohen Erkrankungsdaten des Jahres 2013 und der Prognose für das Jahr 2018 unter Hinzuziehung der 13. Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante 2 A: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) [7]. Unter der Annahme einer konstanten linearen Steigerung der Inzidenzrate bei Frauen sowie einer gleichbleibenden Inzidenzrate bei Männern prognostiziert der pU eine Inzidenz von 57 377 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2019.

Des Weiteren entnimmt der pU die Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms aus dem Zentrum für Krebsregisterdaten des RKI für die Jahre 2013 und 2014 [8]. Unter der Annahme einer konstanten Steigerung der 5-Jahres-Prävalenz bei Frauen sowie einer gleichbleibenden 5-Jahres-Prävalenz bei Männern prognostiziert der pU eine 5-Jahres-Prävalenz von 84 188 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2018 und von 84 855 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2019.

Somit ermittelt er als Ausgangswerte seiner Berechnungen eine Spanne von 84 855 bis 141 565 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom.

Über 5 Rechenschritte grenzt der pU die Patientinnen und Patienten auf die Zielpopulation gemäß Fachinformation ein. Dazu zieht er unterschiedliche Quellen heran und erläutert, dass diese und deren entnommenen Anteile in vorherigen Dossiers mit der Indikation NSCLC verwendet wurden.

1) Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Der pU setzt eine Spanne von 80,3 % bis 82,03 % für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC an allen Lungenkrebskrankungen an. Dazu zieht er zum einen die Registerauswertungen der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentrum zusammen mit dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (ADT / KoQK) heran [9]. Des Weiteren verweist der pU für den unteren Anteilswert auf eine kommerzielle Registeranalyse, die zuvor in 2 Dossiers mit der Indikation NSCLC aus den Jahren 2014 und 2016 verwendet wurde [10,11]. Es ergibt sich eine Spanne von 68 139 bis 116 126 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

2) Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (IIIB / IV)

Der pU weist für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB / IV eine Spanne von 51,8 % bis 58,76 % aus. Dafür verwendet der pU sowohl die oben genannte Quelle der ADT / KoQK [9] als auch eine Kohortenstudie mit neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten aus den Jahren 2009 und 2010 [12]. Er berechnet somit 35 296 bis 68 236 Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB / IV.

3) Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem Tumor

Der pU gibt für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem Tumor eine Spanne von 2 % bis 5 % an, sowie daraus folgend 706 bis 3412 Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC und einem ALK-positiven Tumor. Den unteren Wert der

Spanne leitet er aus dem Dossier und der entsprechenden Nutzenbewertung zu Crizotinib aus den Jahren 2015 und 2016 [13,14] ab, bei denen verschiedene internationale Publikationen herangezogen wurden. Der obere Wert der Spanne beruht auf Daten einer Beobachtungsstudie in Frankreich für die Jahre 2012 und 2013 [15].

4) Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten

Basierend auf 2 Quellen bestimmt der pU einen Anteil von 92,3 % bis 93,7 % der Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie. Die Untergrenze ermittelt er anhand einer prospektiven nicht interventionellen Studie (Beobachtungszeitraum zwischen 2003 und 2008) aus Deutschland [16]. Die Obergrenze berechnet der pU auf Basis der Angaben zu Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie in einer retrospektiven europäischen Beobachtungsstudie (LENS-Studie; Diagnosezeitraum Juli 2009 bis August 2011) [17]. Aus diesem Rechenschritt resultieren 652 bis 3197 Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten.

5) Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten

Der pU reduziert die Patientengruppe auf diejenige, die eine zweite Therapielinie erhält und entnimmt dafür Anteile von 44,4 % bis 46 % aus 2 verschiedenen Quellen. Den Anteil der Untergrenze ermittelt der pU über eine länderübergreifende Auswertung aus der EPICLIN-Lung-Studie [18]. Diese umfasste Patientinnen und Patienten, die nach Studieneinschluss im Jahr 2009 unter anderem hinsichtlich ihres Therapieverlaufs beobachtet wurden. Für den Anteil der Obergrenze verweist er auf das Dossier zu Atezolizumab aus dem Jahr 2017, bei dem dieser Anteil aus einer deutschen Registeranalyse gewonnen wurde [19]. Somit berechnet der pU für diesen Rechenschritt 289 bis 1471 Patientinnen und Patienten.

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 86,9 % [7,20] ergeben sich laut pU 252 bis 1279 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Der pU führt aus, dass die ermittelte Anzahl der Zielpopulation aus seiner Sicht eine Überschätzung darstellt, da auch die Patientengruppe enthalten sei, die entgegen der Zulassung von Lorlatinib lediglich Crizotinib allein als ALK-TKI erhalten hat.

Für die Aufteilung der Patientinnen und Patienten, die für eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage oder nicht infrage kommen, greift der pU auf den Beschluss zu Alectinib aus dem Jahr 2017 zurück [21]. Er bestimmt somit einen Anteil von 80,9 % der Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage und einen Anteil von 19,1 %, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt. Somit ergeben sich für die 1. Teilpopulation 204 bis 1035 und für die 2. Teilpopulation 48 bis 244 Patientinnen und Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Grundsätzlich sind die gewählten Basispopulationen zur Unter- und Obergrenze nachvollziehbar. Insbesondere das vom pU gewählte Vorgehen zur Bestimmung der Obergrenze

(Summe aus einer prognostizierten 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2018 und Inzidenz des Jahres 2019) führt an dieser Stelle zu einer höheren Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation als bei einem alternativen Vorgehen bestehend aus der Inzidenz als Basispopulation zuzüglich der Progredienten in das fortgeschrittene Stadium IIIB / IV als zusätzlicher Herleitungsschritt sowie ggf. prävalente Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren im Stadium IIIB / IV, vergleiche [19].

Der pU berücksichtigt in den Herleitungsschritten Publikationen und Anteile, die in vorherigen Dossiers verwendet wurden. Dabei betrachtet er nicht alle in den vorherigen Dossiers dargestellten und anschließend in den entsprechenden Bewertungen weitestgehend plausibel eingestuften Anteile. Dies betrifft insbesondere die maximalen Anteile wie z. B. im Herleitungsschritt der Patientinnen und Patienten mit ALK-Mutation (bis zu 7 %) [22]. Es ist darauf hinzuweisen, dass aufgrund der neueren zielgerichteten Therapieoptionen aktuellere Daten bezüglich der Anteile zu den Therapielinien erforderlich sind. Denn die vom pU herangezogenen vorwiegend älteren Daten zur Anteilsermittlung beziehen sich hauptsächlich auf Therapien mit herkömmlichen Zytostatika vor Einführung der ALK-Inhibitoren.

Vor dem Hintergrund der Unsicherheit der Datenlage wäre generell eine möglichst breite Spanne für die jeweiligen Anteilswerte angemessener. Die Herleitung der Zielpopulation des pU mit engeren Spannen in einigen Berechnungsschritten führt an diesen Stellen insbesondere bei der Obergrenze zu einer niedrigeren Anzahl an Patientinnen und Patienten im Vergleich zu vorherigen Dossiers.

Dennoch liegt in der Gesamtschau die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Dies trifft trotz der Unsicherheiten und der im Vergleich zu vorherigen Dossiers und Bewertungen teils höheren und niedrigeren Schätzungen in den einzelnen Berechnungsschritten zu.

Auch für die Anteile, die der pU für die Aufteilung in die Teilpopulationen der GKV-Zielpopulation verwendet, sind aufgrund der neueren zielgerichteten Therapieoptionen aktuellere Daten erforderlich. Es resultiert Unsicherheit bezogen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Teilpopulation.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU setzt die Berechnung zur Prognose der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2020 bis 2024 analog der Berechnung der Ausgangswerte bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation fort. Somit resultiert eine leichte Erhöhung der Anzahlen der Patientinnen und Patienten pro Jahr. Der pU führt aus, dass es unklar sei, ob sich diese Prognose auf die relevante Population mit einem ALK-positiven NSCLC übertragen lässt.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lorlatinib für das zu bewertende Anwendungsgebiet ist:

- Für Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt:
 - eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Monochemotherapien
- Für Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt:
 - Best supportive Care

Als Best supportive Care (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Für die Kombinations- oder Monochemotherapien stellt der pU die Kosten für folgende Wirkstoffkombinationen bzw. Wirkstoffe dar: Cisplatin oder Carboplatin jeweils in Kombination mit Docetaxel, Paclitaxel oder Vinorelbin sowie Docetaxel, Pemetrexed oder Vinorelbin als Monotherapie. Der pU nimmt somit eine Einschränkung auf bestimmte Chemotherapien vor. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen weitere Wirkstoffe für eine Kombinations- oder Monochemotherapie zu Verfügung. Im Folgenden werden ausschließlich die Kosten der Therapien bewertet, zu denen der pU Angaben macht.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [4,23-29].

Der pU geht bei allen Therapien von einer Behandlungsdauer von 1 Jahr aus. Dies ist nachvollziehbar. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

Für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC wird laut Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [30] eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen. Für den Behandlungsmodus von Carboplatin als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie legt der pU eine 3-wöchige Zyklusdauer fest. Des Weiteren geht der pU bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin) von den gleichen Angaben aus wie bei einer Kombination mit Cisplatin.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen überwiegend den jeweiligen Fachinformationen [4,23-29].

Der Verbrauch der Kombinations- und Monochemotherapien richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Für seine Berechnungen legt der pU die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde [31].

Für den Verbrauch von Cisplatin (in Kombination mit Docetaxel, Paclitaxel und Vinorelbin) verweist der pU auf die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Crizotinib aus dem Jahr 2016 [32] und setzt jeweils eine Spanne von 75 bis 100 mg/m² KOF pro Gabe an. Bei der Kombination von Cisplatin plus Docetaxel wird Cisplatin laut Fachinformation [24] ausschließlich in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF gegeben. Bei der Kombination von Cisplatin plus Paclitaxel wird Cisplatin laut Fachinformation [25] in einer Dosierung von 80 mg/m² KOF verabreicht.

Für Paclitaxel veranschlagt der pU für die erforderliche Wirkstoffmenge pro Gabe 1 Durchstechflasche mit 300 mg sowie 2 Durchstechflaschen mit 30 mg. Mit einer Kombination aus 1-mal 150 mg plus 2-mal 100 mg lässt sich ein geringerer Verwurf und eine wirtschaftlichere Alternative darstellen.

Für den Verbrauch von Carboplatin wird in der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [30] eine Dosierung von bis zu 500 mg/m² KOF pro Gabe angegeben. Der pU setzt für seine Berechnung die maximale Dosierung von 500 mg/m² KOF an. Der pU veranschlagt für die erforderliche Wirkstoffmenge pro Gabe 1 Durchstechflasche mit 600 mg sowie 1 Durchstechflasche mit 450 mg. Mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen (2-mal 450 mg plus 1-mal 50 mg) lässt sich ein geringerer Verwurf und eine wirtschaftlichere Alternative darstellen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Lorlatinib ist mit Stand vom 01.06.2019 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU geben korrekt diesen Stand wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben überwiegend korrekt den Stand der Lauer-Taxe zum 01.02.2019 wieder.

Für Alectinib gibt der pU die Kosten einer Packung mit 240 Hartkapseln an. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich diese Packungsgröße laut Lauer-Taxe seit dem Stand vom 01.06.2019 nicht mehr im Vertrieb befindet. Eine Packung mit 224 Hartkapseln steht zur Verfügung. Die daraus resultierenden Arzneimittelkosten liegen in einer ähnlichen Größenordnung wie die vom pU angegebenen.

Für Pemetrexed gibt der pU einen geringfügig niedrigeren Herstellerrabatt an als in der Lauer-Taxe ausgewiesen.

Für Vinorelbin, Cisplatin und Paclitaxel kombiniert der pU verschiedene Wirkstoffstärken für die Berechnung der Arzneimittelkosten und wählt hierfür jeweils unterschiedliche Hersteller. Bei einer erforderlichen Kombination verschiedener Wirkstärken eines Arzneimittels sollte derselbe Hersteller gewählt werden.

Für Vinorelbin sind zusätzlich wirtschaftlichere Packungsgrößen (Packungen mit 10-mal 10 mg beziehungsweise 50 mg) verfügbar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Lorlatinib, Alectinib, Ceritinib, Docetaxel, Vinorelbin und Carboplatin gibt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Für Cisplatin berücksichtigt er Kosten für die Hydrierung und die forcierte Diurese.

Der pU setzt bei Pemetrexed und Paclitaxel Kosten für eine Prämedikation an. Bei der Prämedikation für Pemetrexed rechnet der pU für die tägliche Gabe von Folsäure mit 400 µg, obwohl die Fachinformation eine Dosierung von 350 µg bis 1000 µg vorsieht [26]. Die übrigen Kosten für die Prämedikation sind nachvollziehbar.

Für Lorlatinib und die zweckmäßigen Vergleichstherapien können zusätzlich Ziffern gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab angesetzt werden, wie z. B für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter oder für die Infusionstherapie für die Kombinations- und Monochemotherapien.

Der pU berechnet für die Kombinations- und Monochemotherapien korrekt die Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Lorlatinib beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. Der pU ermittelt für Lorlatinib Arzneimittelkosten pro Patientin bzw.

Patient in Höhe von 89 675,15 € Diese Angabe ist plausibel. Der pU vernachlässigt jedoch die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für Alectinib berechnet der pU die Arzneimittelkosten auf Basis einer Packungsgröße, die sich laut Lauer-Taxe zum Stand vom 01.06.2019 nicht mehr im Vertrieb befindet (siehe Abschnitt 3.2.3). Im Vergleich zur einzigen zu diesem Stand im Vertrieb befindlichen Packungsgröße liegen die Arzneimittelkosten jedoch in einer plausiblen Größenordnung.

Für Vinorelbin stellen die Angaben des pU für die Obergrenze der Arzneimittelkosten eine Überschätzung dar, da eine wirtschaftlichere Packungsgröße verfügbar ist. Für die Untergrenze liegen die Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung.

Für die Kombination von Cisplatin plus Docetaxel ist die vom pU ausgewiesene Untergrenze der Arzneimittelkosten unter Berücksichtigung der Dosierung von Cisplatin (75 mg/m² KOF) gemäß der Fachinformation [24] in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenze der Arzneimittelkosten ist überschätzt.

Für die Kombination von Cisplatin plus Paclitaxel ist die vom pU ausgewiesene Obergrenze der Arzneimittelkosten unter Berücksichtigung der Dosierung von Cisplatin (80 mg/m² KOF) gemäß der Fachinformation [25] und unter Berücksichtigung verschiedener Wirkstoffstärken desselben Herstellers in der Größenordnung plausibel. Die Untergrenze ist unterschätzt.

Für die Kombination von Cisplatin plus Vinorelbin sind die Arzneimittelkosten unter Berücksichtigung der wirtschaftlicheren Packungsgrößen bei Vinorelbin sowie der Kombination von verschiedenen Wirkstoffstärken desselben Herstellers bei Cisplatin für die Obergrenze überschätzt. Für die Untergrenze liegen die Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung.

Für die Kombination von Carboplatin plus Paclitaxel sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten unter Berücksichtigung verschiedener Wirkstoffstärken desselben Herstellers für Paclitaxel unterschätzt.

Für die Kombination von Carboplatin plus Vinorelbin sind die Arzneimittelkosten aufgrund der wirtschaftlicheren Packungsgrößen bei Vinorelbin für die Obergrenze überschätzt. Für die Untergrenze liegen die Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung.

Die übrigen Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien liegen insgesamt in einer plausiblen Größenordnung.

Der pU vernachlässigt für Alectinib, Ceritinib, Docetaxel, Vinorelbin und Carboplatin die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Pemetrexed, Cisplatin und Paclitaxel berücksichtigt er nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für die Kombinations- und Monochemotherapien sind nachvollziehbar.

Der pU stellt die Kosten für BSC mithilfe der Tagespauschale (225 €) für eine vollständige spezialisierte ambulante palliative Versorgung der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein dar [33]. Die Jahrestherapiekosten weist er in Höhe von 82 125 € aus. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell verschieden.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass eine verlässliche Aussage zum Versorgungsanteil von Lorlatinib nicht möglich ist. Dies begründet der pU u. a. mit der Abhängigkeit von der derzeitigen Versorgungssituation mit bereits etablierten zielgerichteten Therapien, Chemotherapien und BSC. Der pU erwartet, dass eine Therapie mit Lorlatinib überwiegend im ambulanten Bereich stattfindet.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

In der Gesamtschau liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Dies trifft trotz der Unsicherheiten und der im Vergleich zu vorherigen Dossiers und Bewertungen teils höheren und niedrigeren Schätzungen in den einzelnen Berechnungsschritten zu. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen ist mit Unsicherheit behaftet. Es ist darauf hinzuweisen, dass besonders vor dem Hintergrund der neueren zielgerichteten Therapieoptionen aktuellere Daten bezüglich der Anteile zu den Therapielinien und zu den Teilpopulationen erforderlich sind.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Lorlatinib sind plausibel.

Für Vinorelbin, die Kombination von Cisplatin plus Docetaxel und Vinorelbin und die Kombination von Carboplatin plus Vinorelbin ist die Obergrenze der Arzneimittelkosten überschätzt. Die Untergrenze der Arzneimittelkosten liegt jeweils in einer plausiblen Größenordnung. Für die Kombination von Cisplatin und Paclitaxel ist die Obergrenze der Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel. Die Untergrenze ist unterschätzt. Für die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel sind die Arzneimittelkosten unterschätzt.

Die übrigen Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien liegen insgesamt in einer plausiblen Größenordnung.

Der pU vernachlässigt für Lorlatinib, Alectinib, Ceritinib, Docetaxel, Vinorelbin und Carboplatin die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Pemetrexed, Cisplatin und Paclitaxel berücksichtigt der pU nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für die Kombinations- und Monochemotherapien sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Lorlatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:

- Alectinib oder Ceritinib als 1. Therapie mit ALK-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs);

oder

- Crizotinib und mindestens 1 anderen ALK-TKI.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Lorlatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als 1. Therapie mit ALK-TKIs oder nach Crizotinib und mindestens 1 anderen ALK-TKI			
1	Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Monochemotherapien	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt	Best supportive Care	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Lorlatinib	Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als 1. Therapie mit ALK-TKI oder Crizotinib und mindestens 1 anderen ALK-TKI, davon:	252 bis 1279	In der Gesamtschau liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Dies trifft trotz der Unsicherheiten und der im Vergleich zu vorherigen Dossiers und Bewertungen teils höheren und niedrigeren Schätzungen in den einzelnen Berechnungsschritten zu. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen ist mit Unsicherheit behaftet.
	Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	204 bis 1035	
	Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt	48 bis 244	
<p>a: Angabe des pU ALK: anaplastische Lymphomkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Lorlatinib	Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als 1. Therapie mit ALK-TKI oder Crizotinib und mindestens 1 anderen ALK-TKI	89 675,15 ^b	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Alectinib	Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	73 430,82 ^b	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt für Alectinib, Ceritinib, Docetaxel die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Pemetrexed berücksichtigt der pU nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Ceritinib		66 946,23 ^b	
Docetaxel		22 118,53 ^c	
Pemetrexed		67 854,20 ^d	
Vinorelbin		11 294,92–13 093,08 ^c	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Cisplatin +			
Docetaxel		25 727,53–26 334,72 ^d	Die Untergrenze der Arzneimittelkosten ist in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenze der Arzneimittelkosten ist überschätzt. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Paclitaxel		25 753,59–26 360,78 ^d	Die Arzneimittelkosten sind für die Untergrenze unterschätzt. Für die Obergrenze liegen die Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Vinorelbin		10 994,14–12 777,05 ^d	Die Arzneimittelkosten sind für die Obergrenze überschätzt. Für die Untergrenze liegen die Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Carboplatin +			
Docetaxel		32 018,99 ^c	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Paclitaxel		32 044,37 ^d	Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Vinorelbin		17 258,60–18 461,32 ^c	Die Arzneimittelkosten sind für die Obergrenze überschätzt. Für die Untergrenze liegen die Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung. Er vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
BSC	Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt	82 125,00	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a: Angabe des pU b: Die Angaben beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. c: Die Angaben beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. d: Die Angaben beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>			

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 RMP von Lorlatinib beschrieben.

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

Die empfohlene Dosis von Lorlatinib beträgt 100 mg oral einmal täglich bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Eintreten unannehmbarer Toxizität.

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit können Dosisanpassungen erforderlich werden. Falls eine Dosisreduktion erforderlich wird, sollte die Dosis von Lorlatinib stufenweise auf 75 mg (erste Dosisreduktion) bzw. 50 mg (zweite Dosisreduktion) reduziert werden. Falls der Patient die orale Dosis von 50 mg einmal täglich nicht verträgt, sollte Lorlatinib endgültig abgesetzt werden.

Leitlinien für Dosisanpassungen und die Behandlung spezifischer Nebenwirkungen finden sich in Tabelle 1-17.

Tabelle 1-17: Für Lorlatinib empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

<i>Nebenwirkung^a</i>	<i>Lorlatinib-Dosierung</i>
Hypercholesterinämie oder Hypertriglyceridämie	
<i>Leichte Hypercholesterinämie ODER Mäßige Hypercholesterinämie ODER Leichte Hypertriglyceridämie ODER Mäßige Hypertriglyceridämie</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Einleiten oder Anpassen einer lipidsenkenden Therapie^b gemäß der entsprechenden Fachinformation; Behandlung mit Lorlatinib bei gleicher Dosis fortsetzen.
<i>Schwere Hypercholesterinämie ODER Schwere Hypertriglyceridämie</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Einleiten einer lipidsenkenden Therapie^b; bei bereits bestehender lipidsenkender Therapie eine Dosiserhöhung der Therapie^b gemäß der entsprechenden Fachinformation oder Umstellung auf eine andere lipidsenkende Therapie^b. Behandlung mit Lorlatinib ohne Unterbrechung bei gleicher Dosis fortsetzen.
<i>Lebensbedrohende Hypercholesterinämie ODER Lebensbedrohende Hypertriglyceridämie</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Einleiten einer lipidsenkenden Therapie^b oder Dosiserhöhung der bestehenden Therapie^b gemäß der entsprechenden Fachinformation oder Umstellung auf eine andere lipidsenkende Therapie^b. Aussetzen von Lorlatinib bis zum Abklingen der Hypercholesterinämie und/ oder Hypertriglyceridämie auf einen leichten oder mäßigen Schweregrad. • Wiederaufnahme derselben Dosis von Lorlatinib bei maximierter lipidsenkender Therapie^b gemäß der entsprechenden Fachinformation. • Bei erneutem Auftreten schwerer Hypercholesterinämie und/ oder Hypertriglyceridämie trotz maximaler lipidsenkender Therapie^b gemäß der entsprechenden Fachinformation; Verringerung der Lorlatinib-Dosierung um 1 Stufe.
Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (Veränderungen von Wahrnehmung, Stimmung oder Sprache)	
<i>Grad 2: Mäßig ODER Grad 3: Schwer</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Lorlatinib bis zum Rückgang der Toxizität auf Grad 1 oder darunter. Anschließend Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung.
<i>Grad 4: Lebensbedrohend/ Sofortmaßnahmen indiziert</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Lorlatinib endgültig absetzen.

<i>Nebenwirkung^a</i>	<i>Lorlatinib-Dosierung</i>
<i>Erhöhter Lipase-/ Amylasewert</i>	
<i>Grad 3: Schwer ODER Grad 4: Lebensbedrohend/ Sofortmaßnahmen indiziert</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Lorlatinib bis zum Rückgang der Lipase-/ Amylasewerte auf die Ausgangswerte. Anschließend Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung.
<i>Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis</i>	
<i>Grad 1: Leicht ODER Grad 2: Mäßig</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Lorlatinib bis zum Rückgang der Symptome auf den Ausgangswert sowie Erwägen einer Kortikosteroidtherapie. Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung. • Endgültiges Absetzen von Lorlatinib bei erneutem Auftreten von ILD/ Pneumonitis oder einer ausbleibenden Erholung trotz Steroidbehandlung und 6-wöchiger Unterbrechung der Lorlatinib-Therapie.
<i>Grad 3: Schwer ODER Grad 4: Lebensbedrohend/ Sofortmaßnahmen indiziert</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Lorlatinib endgültig absetzen.
<i>PR-Intervallverlängerung/ atrioventrikulärer Block (AV-Block)</i>	
<i>AV-Block ersten Grads: Asymptomatisch</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Lorlatinib ohne Unterbrechung bei gleicher Dosis fortsetzen. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und ein möglicherweise unausgeglichener Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Überwachung von EKG/ Symptomen, die potenziell eng mit einem AV-Block zusammenhängen.
<i>AV-Block ersten Grads: Symptomatisch</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichener 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.
<i>AV-Block zweiten Grads: Asymptomatisch</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichener Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Enge Überwachung von EKG/ Symptomen, die potenziell mit einem AV-Block zusammenhängen. Wenn ein nachfolgendes EKG keinen AV-Block zweiten Grads zeigt, die Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosis wieder aufnehmen.

Nebenwirkung^a	Lorlatinib-Dosierung
AV-Block zweiten Grads: Symptomatisch	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichene Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Bei dem Patienten sollte eine Herzbeobachtung und -überwachung erfolgen. Bei anhaltendem symptomatischen AV-Block Implantation eines Herzschrittmachers erwägen. Wenn die Symptome und der AV-Block zweiten Grads zurückgehen oder eine Erholung bis zu einem asymptomatischen AV-Block ersten Grads eintritt, die Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosis wieder aufnehmen.
Vollständiger AV-Block	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichene Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Bei dem Patienten sollte eine Herzbeobachtung und -überwachung erfolgen. Bei schweren mit dem AV-Block assoziierten Symptomen kann die Implantation eines Herzschrittmachers angezeigt sein. Geht der AV-Block nicht zurück, kann die Implantation eines Herzschrittmachers in Betracht gezogen werden. • Wird ein Herzschrittmacher implantiert, die Behandlung mit Lorlatinib bei voller Dosierung fortsetzen. Wird kein Herzschrittmacher implantiert, kann die Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosis wieder aufgenommen werden, sofern die Symptome zurückgehen und das PR-Intervall weniger als 200 ms beträgt.
Andere Nebenwirkungen	
Grad 1: Leicht ODER Grad 2: Mäßig	<ul style="list-style-type: none"> • Je nach klinischer Indikation unveränderte Dosis in Betracht ziehen oder die Dosis um 1 Stufe verringern.
Ab Grad 3: Schwer	<ul style="list-style-type: none"> • Lorlatinib bis zum Rückgang auf Grad 2 oder den Ausgangswert aussetzen. Anschließend Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung.
<p><i>a Die Schweregrad-Einteilungen entsprechen den CTCAE-Klassifizierungen des NCI.</i> <i>b Mögliche lipidsenkende Therapien: HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, Nikotinsäure, Fibratsäurederivate oder Ethylester von Omega-3-Fettsäuren.</i> AV-Block: Atrioventrikulärer Block; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EKG: Elektrokardiogramm; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; NCI: National Cancer Institute; ULN: obere Normgrenze (Upper Limit of Normal).</p>	

Gegenanzeigen für die Anwendung bestehen bei Überempfindlichkeit gegen Lorlatinib oder einen der sonstigen Bestandteile und die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4/5-Induktoren.

Im Abschnitt 4.4 der Fachinformation sind folgende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt:

- *Hyperlipidämie*
- *Auswirkungen auf das Zentralnervensystem*
- *Atrioventrikulärer Block*
- *Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)*
- *Erhöhte Lipase- und Amylasewerte*
- *Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis*
- *Arzneimittel mit Metabolisierung über das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4/5 (CYP3A4/5)*

Sonstige Wechselwirkungen

- *Lactose*
- *Natrium*

Die Anwendung von Lorlatinib während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Lorlatinib nicht schwanger zu werden. Lorlatinib kann bei Verabreichung an Schwangere dem Fötus schaden. Die männliche Fertilität kann während der Behandlung mit Lorlatinib beeinträchtigt sein. Es ist nicht bekannt, ob Lorlatinib die weibliche Fertilität beeinträchtigt.

Für die Anwendung bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren und älteren Patienten (≥ 65 Jahre) liegen keine Daten vor.“

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]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19(12): 1654-1667.
4. Pfizer. Lorviqua 25 mg/ 100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2019 [Zugriff: 05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Wittekind C, Meyer HJ. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VCH; 2012.
6. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html.
7. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; 2017; aktualisierte Rechnung auf Basis 2015 [online]. 27.03.2017 [Zugriff: 27.05.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-bundeslaender-2060-aktualisiert-5124207179004.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
8. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 19.04.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
9. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. 21.02.2014 [Zugriff: 29.11.2018]. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf.

10. Boehringer Ingelheim Pharma. Nintedanib (Vargatef): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A: Kombinationstherapie mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie [online]. 19.12.2014 [Zugriff: 29.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf.
11. Lilly Deutschland. Ramucirumab (Cyramza): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A: Kombinationstherapie mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie [online]. 23.02.2016 [Zugriff: 29.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1381/2016-02-23_Modul3A_Ramucirumab.pdf.
12. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Grüning W et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3(4): e002560.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-59 [online]. 30.03.2016 [Zugriff: 08.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 378). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-59_Crizotinib-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
14. Pfizer Pharma. Crizotinib (XALKORD): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A: Erstlinien-Behandlung von Erwachsenen mit ALK positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom [online]. 18.12.2015 [Zugriff: 29.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1292/2015-12-18_Modul3A_Crizotinib.pdf.
15. Barlesi F, Mazières J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Léna H et al. Routine molecular profiling of cancer: results of a one-year nationwide program of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Lancet* 2016; 287(10026): 1415-1426.
16. Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 68(2): 273-277.
17. Solem C, Penrod J, Lees M, Daumont MM, Macahilig C, Baeten S et al. Real-world treatment patterns among patients with advanced non-small cell lung cancer in Europe: evidence from a retrospective chart review in France, Germany, Italy and Spain. *Eur J Cancer* 2015; 51(Suppl 3): S641.
18. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(3): 447-461.

19. Roche Pharma. Alectinib (Alecensa): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 27.04.2017 [Zugriff: 11.08.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/285/#tab/dossier>.
20. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2017 [online]. 20.03.2018 [Zugriff: 29.11.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017_2.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Alectinib [online]. 19.10.2017 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3090/2017-10-19_AM-RL-XII_Alectinib_D-281_BAnz.pdf.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-19 [online]. 28.07.2017 [Zugriff: 11.08.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 526). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-19_Alectinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
23. Accord. Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 08.02.2017]. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_Cisplatin_Accord_MR_13.04.2015.pdf.
24. Axios Pharma. Docetaxel axios 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2014 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. Fresenius Kabi. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 11.2016 [Zugriff: 07.02.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Lilly. ALIMTA: Fachinformation [online]. 01.2019 [Zugriff: 08.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
27. Novartis Pharma. Zykadia 150 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 08.02.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Ratiopharm. Vinorelbin-ratiopharm 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 30.01.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
29. Roche Pharma. Alecensa: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 27.07.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 26.03.2019 [Zugriff: 27.05.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-524/AM-RL-VI-Off-label-2019-03-26.pdf>
31. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.05.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4
32. 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]. 16.06.2016 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-RL-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf.
33. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Vertrag über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V [online]. [Zugriff: 30.01.2019]. URL: https://www.kvno.de/downloads/vertraege/palliativversorgung/sapv_vertrag.pdf.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 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 „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ 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 potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

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

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Patienten- liga Atemwegser- krankungen e. V. - DPLA	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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