

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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

#### Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lorlatinib

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

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

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

#### Studienpool und Studiendesign

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

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

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

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

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

### ***Morbidität***

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3: Lorlatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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