



(20952) LORVIQUA, Pfizer AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Januar 2025

1 Zulassung Swissmedic

LORVIQUA wurde von Swissmedic per 12. August 2021 mit folgender Indikation zugelassen:

„Lorviqua wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positivem, metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non small cell lung cancer, NSCLC).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Lorlatinib ist ein selektiver, Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiver, gehirngängiger, niedermolekularer Inhibitor der ALK- und ROS1-Tyrosinkinase, der Resistenzmechanismen nach einer Vorbehandlung mit einem ALK-Inhibitor adressiert.

Standard of Care

Bei 4-5% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement (Gentranslokation oder -inversion) mit Beteiligung des ALK Gens nachweisbar. Häufigster Translokationspartner ist EML4. Diese erworbene genetische Veränderung führt zur Überexpression von ALK (Anaplastische Lymphom-Kinase). ALK ist eine Tyrosinkinase, die im normalen Lungengewebe nicht aktiv ist. Durch die ständige ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen. Der Nachweis von ALK Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom, jüngerem Lebensalter, weiblichem Geschlecht und dem fehlenden Nachweis anderer, zielgerichtet therapierbarer Marker.¹

Folgende ALK-TKI sind bisher neben LORVIQUA für die Behandlung des ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in der Schweiz zugelassen und in der SL aufgeführt:

- XALKORI (Crizotinib), ALK-TKI der ersten Generation (vergütet unabhängig der Therapielinie)
- ALECENSA (Alectinib), ALK-TKI der zweiten Generation (vergütet in 1. Therapielinie und nach Progression unter Crizotinib (Zweit- oder Drittlinie))
- ZYKADIA (Ceritinib), ALK-TKI der zweiten Generation (vergütet unabhängig der Therapielinie)
- ALUNBRIG (Brigatinib), ALK-TKI der zweiten Generation (vergütet in 1. Therapielinie und nach Progression unter Crizotinib)

¹ Onkopedia Leitlinie, Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Stand November 2022

Studienlage

Es wurde eine einarmige, multizentrische Phase-1/2-Studie bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC und mindestens einer vorangegangenen ALK-TKI Therapie durchgeführt (Studie 1 und 2). Eine offene, aktiv-kontrollierte, multizentrische randomisierte Studie untersuchte die Wirksamkeit von Lorlatinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasiertem ALK-positivem NSCLC (Studie 3 und 4). Diese Studie ist noch nicht abgeschlossen.

Studie 1

Solomon BJ et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. The Lancet Oncology 19.12 (2018): 1654-1667.

In der einarmigen, multizentrischen Phase-1/2-Studie 1001 wurde die Anwendung von Lorlatinib zur Behandlung von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC untersucht, die mit mindestens einem ALK-TKI vorbehandelt wurden.

Insgesamt wurden 198 Patienten in den Phase-2-Teil der Studie aufgenommen. Die Patienten erhielten kontinuierlich die empfohlene Dosis Lorlatinib von 100 mg einmal täglich auf oralem Verabreichungsweg.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in Phase-2 der Studie war die objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR), einschliesslich der intrakraniellen ORR, gemäss der geänderten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (geänderte RECIST Version 1.1), ermittelt durch eine unabhängige zentrale Bewertung (Independent Central Review, ICR).

Die ORR der 198 Patienten betrug 50.0 % (95%-KI: 42, 57), und das mediane PFS lag bei 7.3 Monaten (95%-KI: 5.6, 9.9). Die intrakranielle ORR (n=81) bei Patienten mit mindestens einer messbaren Hirn-metastase bei Baseline betrug 64.2 % (95%-KI: 52.8, 74.6) mit einer medianen DOR von 19.5 Monaten (95% KI: 11.1, NR).

Sekundäre Endpunkte waren Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR), intrakranielle DOR, Zeit bis zum Tumoransprechen (Time-to-Tumor-Response, TTR) und progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS).

Bei 99 Patienten mit einer durch eine ICR bestätigten objektiven Ansprechrates lag die mediane Zeit bis zum Tumoransprechen (Time-to-Response, TTR) bei 1.4 Monaten (Bereich: 1.1 bis 16.6 Monate). Bei den 52 Patienten mit einer durch eine ICR bestätigten objektiven intrakraniellen Tumoransprechrates lag die mediane intrakranielle TTR bei 1.4 Monaten (Bereich: 1.1 bis 16.2 Monate).

Studie 2

Felip E et al. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer previously treated with second-generation ALK TKIs. Annals of Oncology 32.5 (2021): 620-630.

Diese Studie untersuchte die allgemeine, intrakranielle und extrakranielle Wirksamkeit von Lorlatinib bei ALK-positivem NSCLC, der unter ALK-TKI der zweiten Generation fortgeschritten war. Expansionskohorte aus Studie 1 (Solomon et al. 2018).

In der laufenden Phase-II-Studie (NCT01970865) wurden Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer früheren ALK-TKI-Chemotherapie der zweiten Generation behandelt wurden, in Expansionskohorten (EXP) aufgenommen. Insgesamt wurden die intrakranielle und extrakranielle Antitumoraktivität unabhängig voneinander nach modifizierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 bewertet.

Die Patienten erhielten kontinuierlich die empfohlene Dosis Lorlatinib von 100 mg einmal täglich auf oralem Verabreichungsweg.

Der primäre Endpunkt war das objektive Ansprechen des Tumors. Der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen (insgesamt, intrakraniell oder extrakraniell) wurde definiert als diejenigen, die eine bestätigte CR oder bestätigte PR gemäss RECIST v1.1 als bestes Ansprechen erreichten.

Parameter	EXP 3B-5 (n=139)	EXP 3b (n=28)	EXP 4-5 (n=111)
Objective response rate (ORR)	39.6%	42.9%	38.7%
Intracranial ORR	56.1%	66.7%	54.2%
Extracranial ORR	36.7%	32.1%	37.8%

EXP-3B-5: Mit mindestens 1 ALK-TKI der zweiten Generation vorbehandelt.

EXP-3b: Vorbehandlung mit einem nicht Crizotinib ALK-TKI (Alectinib, Ceritinib oder Brigatinib) mit oder ohne vorherige Chemotherapie.

EXP-4-5: Patienten, die mit 2 oder 3 ALK TKI vorbehandelt waren.

Die intrakranielle Wirksamkeit von Lorlatinib ist gemäss Angaben der Zulassungsinhaberin von besonderer Bedeutung, da das Fortschreiten der Erkrankung im Gehirn nach wie vor ein bedeutendes klinisches Problem bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) darstellt, wie der hohe Anteil von Patienten mit Hirnmetastasen bei Studienbeginn (68.3% in EXP3B-5) in dieser Studie zeigt. Explorative Analysen, die in Untergruppen durchgeführt wurden, die durch den letzten vorherigen ALK-TKI der zweiten Generation vor der Behandlung mit Lorlatinib definiert waren, zeigten, dass die ORRs und IC-ORRs ähnlich waren, unabhängig von der zuletzt erhaltenen Behandlung.

- Dauer des Ansprechens (DOR), Dauer des intrakraniellen Ansprechens (IC-DOR)
- Progressions-freies Überleben (PFS)
- Gesamtüberleben (OS)

Parameter / Monate	EXP 3B-5 (n=139)	EXP 3b (n=28)	EXP 4-5 (n=111)
Mediane DOR	9.6	6.2	9.9
Mediane IC-DOR	12.4	20.7	12.4
Medianes PFS	6.6	5.5	6.9
Medianes OS	20.7	38.5	19.2

EXP-3B-5: Mit mindestens 1 ALK-TKI der zweiten Generation vorbehandelt.

EXP-3b: Vorbehandlung mit einem nicht Crizotinib ALK-TKI (Alectinib, Ceritinib oder Brigatinib) mit oder ohne vorherige Chemotherapie.

EXP-4-5: Patienten, die mit 2 oder 3 ALK TKI vorbehandelt waren.

Studie 3 – CROWN

Shaw A T et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. New England Journal of Medicine 383.21 (2020): 2018-2029.

Die Wirksamkeit von Lorlatinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasiertem ALK-positivem NSCLC wurde in einer offenen, aktiv-kontrollierten, multizentrischen randomisierten Studie untersucht.

Die Patienten (n=296) wurden randomisiert für die Behandlung mit 100 mg Lorlatinib einmal täglich (n=149) oder 250 mg Crizotinib zweimal täglich (n=147).

Die Patienten wiesen folgende demographischen Eigenschaften auf: das mittlere Alter lag bei 59 Jahren (Bereich: 26 bis 90 Jahre) mit 35% ≥ 65 Jahre. Die Mehrheit der Patienten hatte ein Adenokarzinom (95%) und hatte nie geraucht. Bei 26% (n=78) der Patienten lagen ermittelt durch BICR Hirnmetastasen vor, davon wiesen 30 Patienten messbare Hirnmetastasen auf.

Die mediane Behandlungsdauer nach Kaplan-Meier war im Lorlatinib-Arm nicht abschätzbar und lag bei 9.6 Monaten im Vergleichsarm (95%-KI: 7.6, 11.1).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS) gemäss RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), ermittelt durch eine verblindete, unabhängige zentrale Auswertung (blinded independent central review, BICR).

Für den primären Endpunkt PFS zeigte Lorlatinib einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber dem Vergleichsarm: Die Hazard Ratio (HR) betrug 0.28 (95%-KI: 0.19, 0.41; $p < 0.0001$), was einer Reduktion des Risikos für Progression (BICR-Analyse) oder Tod um 72% im Vergleich zum Crizotinib-Arm entspricht. Das mediane PFS im Lorlatinib-Arm war nicht abschätzbar (95%-KI: NE, NE) und betrug im Crizotinib-Arm 9.3 Monaten (95%-KI: 7.6, 11.1).

Sekundäre Endpunkte umfassten Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), Objektives Ansprechen (Objective Response Rate, ORR), Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) und Zeit bis zur intrakraniellen Progression (time to intracranial progression, IC-TTP). Bei Patienten mit Hirnmetastasen bei Baseline waren zusätzliche Endpunkte die intrakranielle ORR (IC-ORR) und intrakranielle Dauer des Ansprechens (IC duration of response, IC-DOR). Die ORR betrug 76% im Lorlatinib-Arm gegenüber 58% im Crizotinib-Arm, die mediane DOR betrug NE vs. 11 Monaten.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts beruhten die Daten zum Gesamtüberleben (OS) auf insgesamt 51 Todesfällen in der Intention-to-Treat-Population (23 Patienten [15%] in der Lorlatinib Gruppe und 28 Patienten [19%] in der Crizotinib-Gruppe). Die Hazard Ratio für den Tod betrug 0.72 (95%-KI: 0.41 bis 1.25). Der Unterschied zwischen den Gruppen im OS war nicht signifikant.

Studie 4 – CROWN

Solomon BJ et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. The Lancet Respiratory Medicine 11.4 (2023): 354-366.

Der primäre Endpunkt wurde bereits mit der geplanten Interimsanalyse erreicht, es war deshalb keine formale weitere Prüfung des PFS geplant.

Trotzdem wurde eine ungeplante Interimsanalyse nach drei Jahren Follow-Up durchgeführt. Sämtliche Resultate dieser Interimsanalyse sind deskriptiv.

Zum Zeitpunkt dieses Data-Cutoffs (20. September 2021) erhielten noch 91 von 149 Patienten (61%) Lorlatinib und 12 von 142 Patienten (8%) Crizotinib. Die mediane Therapiedauer für Lorlatinib betrug 33.3 Monate und für Crizotinib 9.6 Monate.

Die mediane Follow-Up Zeit für das PFS betrug 36.7 Monate für Lorlatinib und 29.3 Monate für Crizotinib. Das mediane PFS für Lorlatinib wurde noch nicht erreicht und betrug für Crizotinib 9.3 Monate (7.6–11.1; HR 0.27 95%-KI: 0.18–0.39).

Das OS wurde nicht analysiert, die nächste Analyse wird stattfinden, sobald 139 Todesfälle eingetreten sind.

Nachfolgend findet sich eine Zusammenstellung einiger sekundärer Endpunkte:

	Lorlatinib group (n=149)	Crizotinib group (n=147)	OR or HR (95% CI)
Intention-to-treat population			
Confirmed objective response rate	115 (77%; 70-84)	86 (59%; 50-67)	OR 2.37 (1.41-4.10)
Best overall response			
Complete response	4 (3%)	0	
Partial response	111 (74%)	86 (59%)	
Stable disease	17 (11%)	40 (27%)	
Non-complete response or non-progressive disease	3 (2%)	3 (2%)	
Progressive disease	10 (7%)	7(5%)	
Not evaluable	4 (3%)	11 (7%)	

Median duration of response, months (95% CI)	NR (NR-NR)	9.6 (9.0-12.9)	
Median time to intracranial progression, months (95% CI)	NR (NR-NR)	16.6 (11.1-NR)	HR 0.08 (0.04-0.17)

Zum Zeitpunkt dieser Analyse erhielten 33 der 149 Lorlatinib-Patienten (22%) und 103 der 147 Crizotinib-Patienten (70%) mindestens eine nachfolgende systemische Therapie und beendeten die Einnahme der Studienmedikation.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die angeführten Daten beschreiben die Exposition von 476 erwachsenen Patienten mit metastasierendem NSCLC gegenüber Lorlatinib 100 mg nach der täglichen oralen Einnahme in der einarmigen Studie B7461001 oder der randomisierten, offenen, aktiv-kontrollierten Phase-3-Studie B7461006.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen waren Hypercholesterinämie (81.1%), Hypertriglyceridämie (67.2%), Ödem (55.7%), periphere Neuropathie (43.7%), Gewichtszunahme (30.9%), kognitive Effekte (27.7%), Ermüdung (27.3%), Arthralgie (23.5%), Diarrhö (22.9%) und affektive Effekte (21%). Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen wurden bei 7.4% der Patienten, welche Lorlatinib erhielten, berichtet. Zu den am häufigsten berichteten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen zählten kognitive Effekte und Pneumonitis.

Bei Patienten unter Lorlatinib-Behandlung wurden Wirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) beobachtet, einschliesslich psychotischer Effekte, Änderungen von kognitiver Funktion, Stimmung (inklusive Suizidgedanken), Sprache und mentalem Zustand. Bei Patienten, die Wirkungen auf das ZNS entwickeln, ist eventuell eine Dosismodifikation oder ein Absetzen erforderlich. Der endgültige Abbruch der Behandlung mit Lorlatinib wird bei Patienten mit ZNS-Störungen 4. Grades empfohlen.

Schwerwiegende Hepatotoxizität trat bei 10 von 12 gesunden Probanden nach Gabe einer Einzeldosis Lorlatinib zusammen mit mehreren täglichen Dosen Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, auf.

Studie 3:

Das Nebenwirkungsprofil von Lorlatinib unterscheidet sich von dem anderer ALK-TKI, insbesondere aufgrund der ausgeprägten ZNS-Penetration.

Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 traten in der CROWN-Studie bei 72% der mit Lorlatinib behandelten Patienten und bei 56% der mit Crizotinib behandelten Patienten auf.

Studie 4:

Bei 113 Patienten (76%) in der Lorlatinib-Gruppe und 81 Patienten (57%) in der Crizotinib-Gruppe traten Nebenwirkungen vom Grad 3-4 auf. Die höhere Inzidenz unerwünschter Ereignisse in der Lorlatinib-Gruppe war vor allem auf eine Zunahme von Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Gewichtszunahme und Bluthochdruck zurückzuführen.

ZNS-bedingte Nebenwirkungen traten bei 58 Patienten (39%) in der Lorlatinib-Gruppe auf.

Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten, traten bei 32 Patienten (21%) und Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch führten, bei 11 Patienten (7%) der Lorlatinib-Gruppe auf. In der Crizotinib-Gruppe waren es 15% bzw. 10%.

Medizinische Leitlinien

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (Version 3.0 – März 2024)

Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie die Therapie mit einem zugelassenen ZNS-wirksamen ALK-Inhibitor (bevorzugt Alectinib, Brigatinib oder Lorlatinib) angeboten werden.

Bei akquirierter Resistenz auf einen ALK-Inhibitor sollte eine umfassende Resistenztestung erfolgen. Das Ergebnis der Resistenztestung sollte bei der Auswahl des nachfolgenden ALK-Inhibitors berücksichtigt werden.

Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokaltherapie interdisziplinär geprüft werden.

Bei ALK+ NSCLC-Patienten Stadium IV mit Versagen eines Zweitgeneration-TKI (Ceritinib, Alectinib, Brigatinib) soll die Behandlung mit dem Drittgenerations-ALK-Inhibitor Lorlatinib angeboten werden.

Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up (2023)

Recommendations

ALK-rearranged NSCLC

- Patients should be treated in the first-line setting with alectinib, brigatinib or lorlatinib [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; ESCAT: I-A]. These options are preferred over crizotinib or ceritinib [I, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; ESCAT: I-A].
- [...]
- In patients who progress after a second-generation ALK TKI, the newer-generation ALK inhibitor lorlatinib is an option [III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; ESCAT: I-A].
- Following progression on lorlatinib, ChT with a platinum-pemetrexed-based combination is recommended [III, A].

The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology

Non-Small Cell Lung Cancer, Version 6.2024

The NCCN NSCLC Panel recommends lorlatinib as a first-line therapy option for patients with ALK-positive metastatic NSCLC based on clinical trial data and FDA approval. Panel members voted that lorlatinib is a preferred first-line therapy option for patients with ALK-positive metastatic NSCLC based on trial data. Lorlatinib is a category 1 (preferred) option if an ALK rearrangement is discovered before giving first-line systemic therapy; lorlatinib is a preferred option if an ALK rearrangement is discovered during first-line systemic therapy (eg, carboplatin plus paclitaxel). Alectinib, brigatinib, ceritinib, and crizotinib are also recommended as first-line therapy options in patients with ALK-positive metastatic NSCLC. The NCCN NSCLC Panel has preference stratified the first-line therapy regimens and decided that alectinib, brigatinib, and lorlatinib are all preferred options for patients with ALK-positive metastatic NSCLC; ceritinib is an "other recommended" option and crizotinib is useful in certain circumstances.

The NCCN NSCLC Panel recommends lorlatinib as a subsequent therapy option for select patients with ALK-positive metastatic NSCLC and disease progression after treatment with ALK inhibitors based on clinical trial data and FDA approval. Lorlatinib is recommended as a subsequent therapy option for select patients with ALK G1202R-positive metastatic NSCLC after progression on alectinib, brigatinib, or ceritinib (depending on the type of progression) based on clinical trial data. At progression, the panel recommends considering plasma and/or tissue-based testing using broad molecular profiling for genomic resistance mechanisms. Lorlatinib is recommended as a subsequent therapy option for select patients with ALK-positive metastatic NSCLC after progression on crizotinib. If not previously given, lorlatinib is also recommended as a subsequent therapy option for ALK-positive metastatic NSCLC after progression on crizotinib followed by progression on either alectinib, brigatinib, or ceritinib.

UpToDate - Anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion oncogene positive non-small cell lung cancer (2024)

Im UpToDate-Artikel wird für die Erstlinientherapie als bevorzugte Option Alectinib erwähnt, als weitere Optionen Brigatinib oder Lorlatinib. Als weniger bevorzugte Möglichkeiten werden Ceritinib und Crizotinib erwähnt.

Bei Versagen der Therapie mit Crizotinib wird als Zweitlinientherapie Alectinib oder Brigatinib empfohlen.

Bei Progression unter ALK-TKI der zweiten Generation wird Lorlatinib empfohlen.

Bei Progression unter zielgerichteten Therapien wird eine Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie empfohlen.

Onkopedia «Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLS)» (Stand November 2022)

Onkopedia empfiehlt als Erstlinientherapie Alectinib, Brigatinib oder Lorlatinib, alternativ werden Ceritinib und Crizotinib empfohlen. Nach progredienter Erkrankung wird ein weiterer ALK-TKI empfohlen. Alectinib und Brigatinib werden nach Vortherapie mit Crizotinib und Lorlatinib wird auf Grund seiner Zulassung nach Vortherapie mit Crizotinib + einem weiteren ALK-TKI der zweiten Generation oder nach Vortherapie mit Alectinib oder Ceritinib empfohlen.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es liegt eine direkt vergleichende Studie zur Erstlinientherapie im Vergleich zu dem ALK-TKI der 1. Generation, Crizotinib, vor (Studien 3 und 4). Gemäss aktuellen Leitlinien ist Crizotinib jedoch nicht mehr die Therapie der ersten Wahl in der Erstlinientherapie. Direkt vergleichende Studien zu einem ALK-TKI der 2. Generation liegen nicht vor. Für spätere Therapielinien gibt es ebenfalls keine direkt vergleichenden Studien.

Die Cochrane-Übersicht "Targeted therapy for advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer (Review)" (Cameron et al., 2022) bewertete die Sicherheit und Wirksamkeit von ALK-Inhibitoren als Monotherapie bei fortgeschrittenem NSCLC. Folgende Schlussfolgerung wurde gezogen:

"Next-generation ALK inhibitors including alectinib, brigatinib, and lorlatinib are the preferred first systemic treatment for individuals with advanced ALK-rearranged NSCLC. Further trials are ongoing including investigation of first-line ensartinib. Next-generation inhibitors have not been compared to each other, and it is unknown which should be used first and what subsequent treatment sequence is optimal."

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

3. Linie+:

Die objektive Ansprechrates (ORR) bei 198 Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die bereits mit mindestens einem ALK-TKI vorbehandelt waren, betrug 50.0% (95%-KI: 42.8–57.42). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) lag bei 7.3 Monaten (95%-KI: 5.6–9.9). Die intrakranielle ORR (n=81) bei Patienten mit mindestens einer messbaren Hirnmetastase zum Zeitpunkt der Baseline betrug 64.2% (95%-KI: 52.8–74.6) mit einer medianen Ansprechdauer (DOR) von 19.5 Monaten (95%-KI: 11.1–nicht erreicht).

Im zweiten Teil dieser offenen Phase-I/II-Studie (Studie 2) zeigte Lorlatinib eine Antitumoraktivität sowohl intra- als auch extrakraniell bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mindestens einen ALK-TKI der zweiten Generation erhalten hatten.

Lorlatinib zeigte eine höhere intrakranielle im Vergleich zur extrakraniellen Ansprechrates (ORR) im Behandlungsschema nach ALK-TKI der zweiten Generation, insbesondere bei Patienten mit weniger Vorbehandlungen.

Ab 1. Linie:

In der Erstlinientherapie von fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC zeigte LORVIQUA in einer Phase-III-Vergleichsstudie gegen XALKORI (Crizotinib) eine signifikante Überlegenheit hinsichtlich des primären Endpunkts PFS. Der Unterschied im Gesamtüberleben (OS) zwischen den Gruppen war nicht signifikant.

Neue explorative Daten aus einer ungeplanten Interimsanalyse nach 3 Jahren zeigten, dass das mediane PFS für Lorlatinib noch nicht erreicht wurde, während es für Crizotinib bei 9.3 Monaten lag (95%-KI: 7.6–11.1; HR 0.27 [95%-KI: 0.18–0.39]).

Es wurde keine OS-Analyse durchgeführt, daher stehen die finalen OS-Daten weiterhin aus.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Die empfohlene Dosierung beträgt 100 mg zur oralen, kontinuierlichen Einnahme einmal täglich. Die Behandlung sollte bis zur Progression der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden.

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit können eine Unterbrechung der Anwendung und/oder eine Dosisreduktion erforderlich werden:

- Erste Dosisreduktion: 75 mg zur oralen Einnahme einmal täglich.
- Zweite Dosisreduktion: 50 mg zur oralen Einnahme einmal täglich.

Die Behandlung sollte dauerhaft abgebrochen werden, wenn der Patient 50 mg einmal täglich oral eingenommen nicht verträgt.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA (28.02.2019)

The B/R is positive in the claimed indication. It is agreed that lorlatinib represents a major therapeutic advantage in patients who have been previously treated with the 2nd generation ALK-inhibitors alectinib or ceritinib and/or crizotinib who currently have very limited treatment options with limited efficacy and no standard of care. The ORR and DOR are considered clinically relevant in this setting and outweigh the risks related to the use of lorlatinib. Lorlatinib is a valuable treatment option with clinically meaningful efficacy in the CNS and results show similar response rates both systemically and in the CNS.

EMA (16.12.2021)

The overall B/R of Lorviqua monotherapy in the treatment of adult patients with ALK-positive advanced NSCLC not previously treated with an ALK inhibitor is positive and submission of the results of Study 1006 fulfilled the respective specific obligation. However, since OS data are immature, the MAH will submit final OS data of the Phase III CROWN study (B7461006) as an Annex II condition (PAES). The B/R in patients previously treated with ALK inhibitors still requires confirmation and the clinical study report of study B7461027 will be submitted by 30 June 2024 (SOB). In addition, the MAH should update the RMP as requested by the next given opportunity.

FDA (02.11.2018)

The review team's regulatory recommendation is to grant lorlatinib accelerated approval for the following indication: "For the treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose disease has progressed on: crizotinib and at least one other ALK inhibitor for metastatic disease; or alectinib as the first ALK inhibitor therapy for metastatic disease; or ceritinib as the first ALK inhibitor therapy for metastatic disease." This recommendation for accelerated approval is based on tumor response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials. The confirmatory trial is currently ongoing, comparing the safety and efficacy of lorlatinib with crizotinib as first-line treatment in patients with advanced ALK-positive NSCLC.

Beurteilung ausländischer Institute

G-BA (22.11.2019)

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA (01.09.2022)

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Alectinib
- oder
- Brigatinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lorlatinib gegenüber Brigatinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

NICE (13.05.2020)

- 1.1 Lorlatinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) in adults whose disease has progressed after:

- alectinib or ceritinib as the first ALK tyrosine kinase inhibitor or
- crizotinib and at least 1 other ALK tyrosine kinase inhibitor.

It is recommended only if the company provides lorlatinib according to the commercial arrangement.

Why the committee made these recommendations

Advanced ALK-positive NSCLC is usually first treated with an ALK tyrosine kinase inhibitor (alectinib or ceritinib, or crizotinib followed by either brigatinib or ceritinib). People then have either platinum doublet chemotherapy (PDC) or atezolizumab with bevacizumab, carboplatin and paclitaxel (ABCP). Lorlatinib, another ALK tyrosine kinase inhibitor, has not been compared directly with other drugs. But analyses indirectly comparing lorlatinib with PDC and ABCP suggest that people who take lorlatinib:

- have longer before their disease progresses and may live longer than people who take PDC
- have longer before their disease progresses and may live longer than people who take ABCP.

Lorlatinib meets NICE's criteria to be considered a life-extending treatment at the end of life. Although the methods and results of the cost-effectiveness modelling are uncertain, the most likely cost-effectiveness estimates are within what NICE normally considers an acceptable use of NHS resources. Therefore, lorlatinib is recommended.

NICE (12.07.2023)

- 1.1 Lorlatinib is not recommended, within its marketing authorisation, for treating anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) in adults who have not had an ALK inhibitor.
- 1.2 This recommendation is not intended to affect treatment with lorlatinib that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

Why the committee made these recommendations

People with ALK-positive advanced NSCLC who have not had an ALK inhibitor before usually have alectinib or brigatinib in NHS practice. Ceritinib and crizotinib are also available but are rarely used. Lorlatinib is already used after alectinib or brigatinib. It is now being proposed as an alternative to alectinib or brigatinib as a first treatment.

Clinical trial evidence suggests that lorlatinib improves the amount of time people have before their condition progresses compared with crizotinib. But crizotinib is not usually used as a first treatment for this condition, so the trial results are not generalisable to the NHS. An indirect comparison suggests that lorlatinib may increase how long people live before their condition gets worse compared with alectinib and brigatinib, but this is uncertain. Also, because the clinical trial is ongoing, it is not possible to conclude whether this difference will continue and whether lorlatinib will increase how long people live. Because there are many uncertainties in the clinical evidence, the company's economic analyses are also uncertain. The cost-effectiveness estimates are also all above the range NICE considers an acceptable use of NHS resources. So, lorlatinib is not recommended for routine use in the NHS. Collecting more data through managed access may resolve some of the uncertainties in the clinical evidence. But, because all the cost-effectiveness estimates are above the range NICE considers an acceptable use of NHS resources, lorlatinib does not have the likely possibility to be cost effective at its current price at the end of the managed access period. So, lorlatinib cannot be recommended for use with managed access.

SMC (07.02.2020)

ADVICE: following a full submission assessed under the end of life process

lorlatinib (Lorviqua®) is accepted for use within NHSScotland on an interim basis subject to ongoing evaluation and future reassessment.

Indication under review: as monotherapy for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) whose disease has progressed after:

- alectinib or ceritinib as the first ALK tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy; or
- crizotinib and at least one other ALK TKI

In the relevant subgroup of a non-comparative phase I/II study of previously-treated patients with ALK-positive advanced NSCLC, lorlatinib was associated with an objective response rate of approximately 40%.

This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower.

This advice takes account of views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting.

SMC (04.02.2022)

ADVICE: following an abbreviated submission

lorlatinib (Lorviqua®) is accepted for use within NHSScotland.

Indication under review: as monotherapy for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously not treated with an ALK inhibitor.

Lorlatinib offers an additional treatment choice in the therapeutic class of tyrosine kinase inhibitors for this indication.

Medicines within this therapeutic class have been accepted via the orphan process for this indication. This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower.

NCPE

The HSE has approved reimbursement following confidential price negotiations (October 2019).

NCPE (13.01.2022)

The HSE has approved reimbursement following confidential price negotiations – October 2022.

HAS (15.06.2022)

Service Médical Rendu

- *Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une affection grave qui engage le pronostic vital.*
- *Les spécialités LORVIQUA (lorlatinib) entrent dans le cadre d'un traitement spécifique du CBNPC ALK+ à visée curative.*
- *Le rapport efficacité/effets indésirables reste faible.*
- *Il existe des alternatives thérapeutiques (Cf. paragraphe CCP).*
- *Il s'agit d'une option thérapeutique en 2ème ou 3ème ligne de traitement du CBNPC ALK+.*
- *Intérêt de santé publique*

➤ *Compte tenu :*

- *De la gravité de la pathologie et sa faible incidence*
- *Du besoin médical qui est considéré comme partiellement couvert*
- *De l'impact sur la morbidité toujours difficile à quantifier faute de comparaison aux alternatives et de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et la qualité de vie*
- *D'un impact supplémentaire non documenté sur le parcours de soins des patients*

LORVIQUA (lorlatinib) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LORVIQUA (lorlatinib) reste faible dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (kinase du lymphome anaplasique) -positif avancé dont la maladie a progressé après alectinib ou céritinib comme premier traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) ALK ou crizotinib et au moins un autre ITK ALK.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication, en monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (kinase du lymphome anaplasique) -positif avancé dont la maladie a progressé après alectinib ou céritinib comme premier traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) ALK ou crizotinib et au moins un autre ITK ALK et aux posologies de l'AMM.

HAS (05.10.2022)

Service Médical Rendu

- *Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une affection grave qui engage le pronostic vital.*
- *Il s'agit d'un traitement spécifique du CBNPC ALK+ à visée curative.*
- *Rapport efficacité/effets indésirables est important.*
- *Il existe des alternatives cf. paragraphe relatif aux comparateurs cliniquement pertinents.*
- *Traitement de première intention.*
- *Intérêt de santé publique*

➤ *Compte tenu de :*

- *de la gravité de la maladie et l'incidence du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique,*
- *du besoin médical partiellement couvert avec les alternatives existantes,*
- *des données cliniques issues d'une étude comparative versus le crizotinib ayant démontré un gain en survie sans progression mais sans démonstration sur la survie globale,*
- *de l'absence de conclusion formelle sur l'amélioration de la qualité de vie,*
- *l'absence de données permettant de démontrer un impact supplémentaire sur l'organisation des soins,*

LORVIQUA (lorlatinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LORVIQUA (lorlatinib) est important dans cette nouvelle indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de LORVIQUA (lorlatinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

Medizinischer Bedarf

Trotz der Verfügbarkeit wirksamer ALK-TKI der zweiten Generation stellen ZNS-Metastasen und die Entwicklung von Resistenzen aufgrund von ALK-Mutationen nach wie vor erhebliche Hindernisse bei der Behandlung von fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC dar. LORVIQUA wird in den internationalen Guidelines ab der ersten Therapielinie empfohlen und hat intrakranielle Aktivität sowie Aktivität beim Nachweis von bekannten ALK-Resistenzmutationen inklusiv Resistenzen gegen die ALK-TKI der ersten und zweiten Generation gezeigt.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

In der CROWN Studie konnte für den primären Endpunkt PFS ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber dem Vergleichsarm Crizotinib gezeigt werden. Die finalen OS Daten stehen noch aus. Lorlatinib wird mit Alectinib und Brigatinib als bevorzugte Erstlinientherapie durch die aktuellen internationalen Guidelines empfohlen (NCCN 2024, AWMF 2024, ESMO 2023). NICE (2023) empfiehlt die Erstlinientherapie mit Lorlatinib nicht, da im Vergleichsarm mit Crizotinib eine Therapie berücksichtigt wurde, die nicht mehr dem Therapiestandard entspreche. Ob Lorlatinib zu einem längeren Überleben verglichen mit Alectinib oder Brigatinib führt, könne aufgrund des indirekten Vergleichs nicht abschliessend beurteilt werden und die Studie sei noch nicht abgeschlossen.

Für die Zweitlinientherapie wird in den aktuellen Guidelines neben Alectinib, Brigatinib und Lorlatinib noch Ceritinib empfohlen. Bei der ALK-Mutation G1202R wird zudem besonders Lorlatinib empfohlen (NCCN 2024).

Für die Drittlinientherapie+ und besonders bei Versagen Tyrosinkinasehemmers der zweiten Generation (Ceritinib, Alectinib, Brigatinib) ist Lorlatinib die einzige untersuchte und empfohlene Therapieoption (NCCN 2024, AWMF 2024).

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der 1. Linie für LORVIQUA 30 Filmtabletten, 100 mg:

Arzneimittel (Wirkstoff)	Packungsgrösse/ Dosisstärke	Wirtschaftlicher FAP	Dosierung	Kosten 30 d
ALECENSA (Alectinib)	224 Kapseln, 150 mg	Fr. 4'344.43	1200 mg/d	Fr. 4'654.75
ALUNBRIG (Brigatinib)	28 Filmtabletten, 180 mg	Fr. 4'334.31	180 mg/d	Fr. 4'643.90
XALKORI (Crizotinib)	60 Kapseln, 250 mg	Fr. 4'645.48	500 mg/d	Fr. 4'645.48
ZYKADIA (Ceritinib)	84 Filmtabletten, 150 mg	Fr. 4'003.77	450 mg/d	Fr. 4'289.75
			TQV-Niveau	Fr. 4'558.47
			TQV-Preis (FAP)	Fr. 4'558.47

- ohne Innovationszuschlag,
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der 2. Linie für LORVIQUA 30 Filmtabletten, 100 mg:

Arzneimittel (Wirkstoff)	Packungsgrösse/ Dosisstärke	Wirtschaftlicher FAP	Dosierung	Kosten 30 d
ALECENSA (Alectinib)	224 Kapseln, 150 mg	Fr. 4'344.43	1200 mg/d	Fr. 4'654.75
ALUNBRIG (Brigatinib)	28 Filmtabletten, 180 mg	Fr. 4'173.94	180 mg/d	Fr. 4'472.08
ZYKADIA (Ceritinib)	84 Filmtabletten, 150 mg	Fr. 4'003.77	450 mg/d	Fr. 4'289.75
			TQV-Niveau	Fr. 4'472.19
			TQV-Preis (FAP)	Fr. 4'472.19

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 10. Juli 2024, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.96/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1287/DKK und Fr. 0.0834/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
30 Filmtabletten, 100 mg	Fr. 4'228.02
90 Filmtabletten, 25 mg	Fr. 4'029.28

- unter Berücksichtigung folgender Preisbildung mit Gewichtung der Therapielinien:

	1L	2L	3L+
TQV-Preis	Fr. 4'558.47	Fr. 4'472.19	
APV-Preis	Fr. 4'228.02	Fr. 4'228.02	Fr. 4'228.02
Wirtschaftlicher Preis	Fr. 4'393.25	Fr. 4'393.25	Fr. 4'359.18
Anteil	50%	25%	25%

- mit einer linearen Preisstruktur zwischen den Packungen,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
30 Filmtabletten, 100 mg	Fr. 4'384.73	Fr. 4'785.05
90 Filmtabletten, 25 mg	Fr. 3'288.55	Fr. 3'592.90

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitation bis 31.10.2026

„Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

LORVIQUA wird vergütet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positivem, metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non small cell lung cancer, NSCLC) ab der Erstlinientherapie.

Im Falle einer Progression ist die Behandlung abzubrechen.“

- mit Auflagen.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Oktober 2026.