

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Lorlatinib

Vom 1. September 2022

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	14
4.	Verfahrensablauf.....	14
5.	Beschluss .....	16
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	21
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>25</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	25
2.	Bewertungsentscheidung.....	25
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	25
2.2	Nutzenbewertung .....	25
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>26</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	32
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	34
5.1	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH .....	34
5.2	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH .....	127
5.3	Stellungnahme der Amgen GmbH .....	131
5.4	Stellungnahme der Eisai GmbH.....	134

5.5	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	143
5.6	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	147
5.7	Stellungnahme der Takeda GmbH .....	156
5.8	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) .....	161
5.9	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) .	166
5.10	Stellungnahme der AIO, DGHO, DGP .....	175
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>197</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	197
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	209

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Lorlatinib (Lorviqua) wurde am 1. Juni 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 27. Januar 2022 hat Lorviqua die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. Februar 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Lorlatinib mit dem

neuen Anwendungsgebiet („[...] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden“) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2022 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Lorlatinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lorlatinib (Lorviqua) gemäß Fachinformation**

Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.09.2022):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lorlatinib als Monotherapie:

- Alectinib
- oder*
- Brigatinib

#### **Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen nach Zulassungsstatus der Arzneimittel folgende Wirkstoffe grundsätzlich zur Verfügung: zytotoxische Wirkstoffe wie Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosamid, Mitomycin, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin; Proteinkinaseinhibitoren wie Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Nintedanib, Entrectinib und Erlotinib sowie monoklonale Antikörper wie Atezolizumab, Bevacizumab, Nivolumab, Durvalumab und Ramucirumab.

Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung des NSCLC mit aktivierenden EGFR- oder BRAF-V600-Mutationen sowie zur Behandlung des NSCLC mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie wurden nicht berücksichtigt.

- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nicht in Betracht.

- zu 3. Für das ALK-positive fortgeschrittene NSCLC in der Erstlinientherapie liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Alectinib, Brigatinib, Ceritinib und Crizotinib vor.

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den oben aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Da ALK-positive, nicht-kleinzellige Lungenkarzinome in der Regel EGFR-negativ sind und eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweisen, wurden EGFR-spezifische Therapieoptionen sowie Therapien, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, nicht in Betracht gezogen.

Nationale sowie internationale Leitlinien empfehlen zur Behandlung von Patienten mit ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, die noch keine zielgerichtete Therapie erhalten haben, übereinstimmend mit hohem Empfehlungsgrad eine Therapie mit ALK-Inhibitoren. Diesbezüglich stehen in Deutschland gegenwärtig Arzneimittel mit den Wirkstoffen Alectinib, Brigatinib, Crizotinib und Ceritinib zur Verfügung.

Hinsichtlich einer Therapieempfehlung für einen konkreten ALK-Inhibitor unterscheiden sich die Angaben in den internationalen Leitlinien. In den deutschen S3 Leitlinien mit Aktualisierungsdatum 2018 wird in der Erstlinientherapie für NSCLC-Patientinnen und -Patienten mit ALK-Translokationen allgemein ein ALK-Inhibitor empfohlen. In der Zweitlinientherapie wird für ALK positive NSCLC-Patientinnen und -Patienten nach platinbasierter Standardchemotherapie, die in der Erstlinie keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, konkret der ALK-Inhibitor Crizotinib empfohlen. Die Leitlinien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) von 2019 führen die ALK-Inhibitoren Ceritinib, Alectinib und Crizotinib als empfohlene ALK-Inhibitoren in der Erstlinientherapie auf, was auch die Leitlinien der Italian Association of Medical Oncology (AIOM) von 2020 unterstützen. Hier wird allerdings einer Erstlinientherapie mit Alectinib gegenüber einer Erstlinientherapie mit Crizotinib oder Ceritinib der Vorrang gegeben. Die National Cancer Control Programme Guideline Development Group (GDG) Empfehlungen aus dem Jahr 2017 umfassen den ALK-Inhibitor Crizotinib zur Erstlinientherapie für Patientinnen und Patienten mit ALK positiven NSCLC. Die Leitlinien der American Society Of Clinical Oncology (ASCO) mit dem jüngsten Aktualisierungsdatum von 2021 empfehlen Alectinib und Brigatinib als ALK-Inhibitoren der Wahl in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit ALK-positiven NSCLC. Vor dem Hintergrund der Zulassung und Einführung von mehreren neuen Therapieoptionen in die Versorgung in jüngster Zeit wird die Empfehlung der ASCO-Leitlinie aufgrund ihrer Aktualität als besonders relevant betrachtet.

Die stellungnehmenden Fachgesellschaften führen aus, dass als Standard in der Behandlung von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, eine Therapie mit Alectinib oder Brigatinib eingesetzt wird. Dieser Einschätzung liegen die Überlebensdaten in der Erstlinientherapie mit Alectinib oder Brigatinib zugrunde. Die Erstlinientherapie mit Alectinib oder Brigatinib wird ebenfalls in der Leitlinie der ASCO von 2021 mit dem Empfehlungsgrad „stark“ empfohlen.

In der Nutzenbewertung zu Brigatinib wurde vom G-BA mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 für erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden und Hirnmetastasen aufweisen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Crizotinib festgestellt. Für Patienten, die keine Hirnmetastasen aufweisen wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Crizotinib festgestellt.

In der Nutzenbewertung zu Alectinib zur Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Crizotinib festgestellt (Beschluss vom 21. Juni 2018).

Demgegenüber wurde für Ceritinib in der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib festgestellt. Es lagen keine validen Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens vor (Beschluss vom 1. Februar 2018).

Für Crizotinib wurde in einer Nutzenbewertung gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Erstlinientherapie von Patienten mit ALK-positiven Tumoren festgestellt (Beschluss vom 16. Juni 2016).

In der Gesamtschau der verfügbaren Evidenz wird daher die ALK-gerichtete Therapie mit Alectinib oder Brigatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt. Beide Behandlungsoptionen stellen gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapien dar.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lorlatinib wie folgt bewertet:

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für den indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Crizotinib schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CROWN auf der Seite von Lorlatinib und die Studie ALTLA-1L auf der Seite von Brigatinib ein.

#### *Studie CROWN*

Die Studie CROWN ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie, in der Lorlatinib mit Crizotinib verglichen wird.

In die noch laufende, multizentrische, internationale Studie, die im April 2017 startete, wurden Erwachsene mit einem ALK-positiven, unbehandelten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten einen Allgemeinzustand, mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status von 0 bis 2 haben. Patientinnen und Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen durften an der Studie teilnehmen. Als Vortherapien waren nur systemische Vortherapien zur Behandlung früherer Stadien erlaubt, sofern diese 12 Monate vor Studieneinschluss abgeschlossen waren. Systemische Vortherapien zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung waren nicht zulässig.

Die 296 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden, stratifiziert nach Vorhandensein von Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja / nein) und Abstammung (asiatisch / nicht-asiatisch), 1:1 in den Lorlatinib-Arm (N=149) und Crizotinib-Arm (N=147) randomisiert.

In beiden Studienarmen konnte die Behandlung über die Krankheitsprogression hinaus fortgeführt werden, sofern die Patientin bzw. der Patient im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers weiterhin von der Behandlung profitierte. In der Fachinformation von Crizotinib finden sich keine Informationen, ob eine Behandlung über den Progress hinaus möglich ist. Entsprechend der Lorlatinib-Fachinformation soll eine Behandlung nur bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität erfolgen. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten über die Krankheitsprogression hinaus mit der Studienmedikation behandelt wurden.

Neben dem primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Die Studie wurde in 104 Studienzentren in 23 Ländern in Europa, Nord- und Südamerika und Asien-Pazifik durchgeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen der 1. Interimsanalyse (Datenschnitt vom 20.03.2020) vor.

#### *Studie ALTA-1L*

Die beendete Studie ALTA-1L ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie, in der Brigatinib mit Crizotinib verglichen wurde.

In die multizentrische, internationale Studie wurden Erwachsene mit einem ALK-positiven, lokal fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten NSCLC eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten einen Allgemeinzustand, mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status von 0 bis 2 haben. Patientinnen und Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen durften an der Studie teilnehmen. Als Vortherapie war maximal eine systemische Vortherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erlaubt. Davon ausgenommen war jegliche Vortherapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor. Bei Studieneinschluss hatten ca. 27 % der Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten.

Die 275 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden, stratifiziert nach Vorhandensein von Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja / nein) und vorheriger Chemotherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung (ja / nein), 1:1 in den Brigatinib-Arm (N=137) und Crizotinib-Arm (N=138) randomisiert.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis Progression, Beginn einer neuen anti-neoplastischen Therapie, Rückzug der Einwilligungserklärung, inakzeptabler Toxizität oder Studienende behandelt. Im Brigatinib-Arm konnte die Behandlung über die Krankheitsprogression hinaus fortgeführt werden, sofern im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand. Im Crizotinib-Arm konnten Patientinnen oder Patienten zulassungskonform nach Krankheitsprogression als Folgetherapie Brigatinib erhalten.

Neben dem primären Endpunkt PFS wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Die Studie wurde in 92 Studienzentren in 19 Ländern in Europa, Nord- und Südamerika und Asien-Pazifik durchgeführt.

Die Studie wurde im Mai 2016 begonnen und im Januar 2021 beendet.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für alle Endpunkte Auswertungen zum 2. Datenschnitt vor und zieht diesen für den adjustierten indirekten Vergleich heran. Außerdem legt er die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS Auswertungen zum 3. Datenschnitt vor. Der pharmazeutische Unternehmer wählt den 2. Datenschnittes für den adjustierten indirekten Vergleich und begründet dies mit einer deutlich längeren Nachbeobachtungszeit und einer damit verbundenen erheblich höheren Aussagekraft.

#### *Zum indirekten Vergleich*

Eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich ist die Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien.

Bezüglich des Studiendesigns sind sich die beiden Studien CROWN und ALTA-1L ähnlich, außerdem in Bezug auf die Anwendung des Brückenkomparators Crizotinib.



Hinsichtlich der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen der Studien CROWN und ALTA-1L sind die demografischen und klinischen Charakteristika hinreichend vergleichbar. Unterschiede bestehen jedoch in der erlaubten Vorbehandlung zwischen den beiden Studien. So hatten bereits ca. 27 % der Patientinnen und Patienten in der Studie ALTA-1L eine Chemotherapie zur Behandlung im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten, die im Gegensatz dazu in der Studie CROWN nicht erlaubt war.

Die Patientinnen und Patienten in beiden Studien erhielten als Folgetherapie vornehmlich ALK-Inhibitoren. In der Studie ALTA-1L wurden mehr Patientinnen und Patienten im Crizotinib-Arm anschließend mit Brigatinib (53,3 % vs. CROWN 11,6 %) behandelt, da sie bei einer Krankheitsprogression zu Brigatinib wechseln konnten. Ein Behandlungswechsel war in der Studie CROWN nicht erlaubt. Eine weitere Folgetherapie in beiden Studien war Alectinib.

Zusammenfassend sind zwischen den Studien CROWN und ALTA-1L Unterschiede bei der geplanten Dauer der Nachbeobachtung und der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten vorhanden. Eine hinreichende Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Crizotinib wird trotz der Unterschiede nicht grundsätzlich infrage gestellt.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

Im indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied von Lorlatinib gegenüber Brigatinib.

#### Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen

Die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen wurden in den Studien CROWN und ALTA-1L bis 28 bzw. 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben.

In der Studie ALTA-1L konnten die Patientinnen und Patienten im Crizotinib-Arm bei einer Krankheitsprogression zu der Behandlung des Interventionsarmes mit Brigatinib wechseln. Nach dem Wechsel wurden sie bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe von Brigatinib weiter beobachtet. Da zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts 61 (44,2 %) Patientinnen und Patienten des Crizotinib-Arms auf die Behandlung mit Brigatinib gewechselt hatten, wurde ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten unter der Folgebehandlung mit Brigatinib und somit über die Crizotinib-Behandlung hinaus weiter beobachtet.

In der Studie CROWN war ein Therapiewechsel nicht erlaubt. Mit dem Behandlungsabbruch von Crizotinib endete die Beobachtung der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen für Patientinnen und Patienten im Crizotinib-Arm.

Aufgrund dieses Unterschiedes in der Operationalisierung der Nachbeobachtung wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie CROWN nur unter der (ersten) Therapie mit Crizotinib und in der Studie ALTA-1L unter der (ersten) Therapie mit Crizotinib als auch unter der nachfolgenden Therapielinie mit Brigatinib beobachtet.

Dies führt dazu, dass keine hinreichende Ähnlichkeit bei der Operationalisierung der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen besteht. Demzufolge lassen sich die Ergebnisse nicht interpretieren und die vorliegenden Daten sind für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht geeignet.

Des Weiteren, liegt ein hohes Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Damit sind die Anforderungen an die Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs für diese Endpunkte nicht erfüllt. Das hohe Verzerrungspotenzial wird begründet mit der oben

beschriebenen selektiven Weiterbeobachtung im Crizotinib-Arm in der Studie ALTA-1L und der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Abbruch wegen UEs in beiden Studien.

Zusammenfassend liegen für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.

### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lorlatinib wurde ein adjustierter indirekter Vergleich für die Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen vorgelegt.

Für den indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Crizotinib schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CROWN auf der Seite von Lorlatinib und die Studie ALTLA-1L auf der Seite von Brigatinib ein.

Eine hinreichende Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Crizotinib wird trotz der Unterschiede zwischen den Studien CROWN und ALTA-1L in der geplanten Dauer der Nachbeobachtung und der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten nicht grundsätzlich infrage gestellt.

Im indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied von Lorlatinib gegenüber Brigatinib. Ein Zusatznutzen für das Gesamtüberleben ist somit nicht belegt.

Bezüglich der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen, liegt keine hinreichende Ähnlichkeit bei der Operationalisierung dieser Endpunkte vor. Aufgrund des Unterschiedes in der Operationalisierung der Nachbeobachtung umfasst die Beobachtung in der Studie CROWN nur die (erste) Therapie mit Crizotinib wohingegen in der Studie ALTA-1L sowohl die (erste) Therapie mit Crizotinib als auch die nachfolgende Therapielinie mit Brigatinib umfasst sind. Die vorliegenden Daten sind daher für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht geeignet. Ein Zusatznutzen für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen ist damit jeweils nicht belegt.

In der Gesamtschau ist somit ein Zusatznutzen von Lorlatinib gegenüber Brigatinib nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Lorlatinib.

Lorviqua wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die Behandlung mit Alectinib oder Brigatinib bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Crizotinib mit der Studie CROWN auf der Seite von Lorlatinib und der Studie ALTLA-1L auf der Seite von Brigatinib vor.

Im indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Bezüglich der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen, liegt keine hinreichende Ähnlichkeit bei der Operationalisierung dieser Endpunkte vor. Aufgrund des Unterschiedes in der Operationalisierung der Nachbeobachtung umfasst die Beobachtung in der Studie CROWN nur die (erste) Therapie mit Crizotinib wohingegen in der Studie ALTA-1L sowohl die (erste) Therapie mit Crizotinib als auch die nachfolgende Therapielinie mit Brigatinib umfasst sind. Die vorliegenden Daten sind für einen adjustierten indirekten Vergleich daher nicht geeignet. Ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Lorlatinib gegenüber Brigatinib nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird die prognostizierte Inzidenz für 2021 (60 333 Patientinnen und Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 % (44 405 bis 50 439 Patientinnen und Patienten).
2. Davon befinden sich 51,8 % bis 61,6 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB und IV bei Erstdiagnose (23 002 bis 31 070 Patientinnen und Patienten). Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in Stadium I und IIA, die im Jahr 2021 in Stadium IV progredieren beträgt 5 866 bis 8 364 Patientinnen und Patienten. In der Summe beträgt die Anzahl 28 868 bis 39 434 Patientinnen und Patienten im Tumorstadium IIIB und IV.
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 % der Fälle durchgeführt (22 200 bis 37 896 Patientinnen und Patienten).
4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ALK-Mutation liegt bei 2 % bis 3,9 % (444 bis 1478 Patientinnen und Patienten).
5. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 88,3 % ergeben 392 bis 1305 Patientinnen und Patienten.

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lorviqua (Wirkstoff: Lorlatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Mai 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lorlatinib soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztinnen und

Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

#### *ALK-Nachweis*

Der Nachweis eines ALK-positiven NSCLC ist für die Auswahl der Patienten für eine Behandlung mit Lorlatinib erforderlich, da nur für diese Patienten ein Nutzen nachgewiesen wurde. Die Untersuchung auf ein ALK-positives NSCLC sollte von Laboratorien durchgeführt werden, welche die verwendete Technologie nachweislich beherrschen. Eine unsachgemäße Testdurchführung kann zu unzuverlässigen Testergebnissen führen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2022).

Gemäß Fachinformation von Brigatinib (Stand: 01/ 2022) liegt die Dosierung in der 1. Woche bei 1 x täglich 90 mg, ab der 2. Woche bei 1 x täglich 180 mg.

Alectinib wird gemäß Fachinformation (Stand: 06/ 2022) mit einer maximalen Tageshöchst-dosis von 1200 mg verabreicht – verteilt auf 2 Gaben von jeweils 4 Kapseln mit je150 mg.

#### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapie-dauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Lorlatinib	1 x täglich	365	1	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Alectinib oder Brigatinib</i>				
Alectinib	2 x täglich	365	1	365
Brigatinib	1 x täglich	365	1	365

#### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patienten-individuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Lorlatinib	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Alectinib oder Brigatinib</i>					
Alectinib	600 mg	1 200 mg	8 x 150 mg	365	2 920 x 150 mg
Brigatinib	Tag 1 -7: 90 mg ab Tag 8: 180 mg	90 – 180 mg	1 x 90 mg – 1 x 180 mg	365	7 x 90 mg + 358 x 180 mg

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Lorlatinib 100 mg	30 FTA	5 409,56 €	1,77 €	305,65 €	5 102,14 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Alectinib 150 mg	224 HKP	5 976,87 €	1,77 €	338,05 €	5 637,05 €
Brigatinib Starterpack. 90 mg+ 180 mg	28 FTA	5 911,92 €	1,77 €	334,34 €	5 575,81 €
Brigatinib 180 mg	28 FTA	5 911,92 €	1,77 €	334,34 €	5 575,81 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2022

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Juni 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 24. Februar 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lorlatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. Februar 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lorlatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Mai 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Juli 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. August 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. September 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Juli 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	19. Juli 2022 2. August 2022 16. August 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. August 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. September 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

**Lorlatinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, Erstlinie)**

Vom 1. September 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. September 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. Juli 2022 (BAnz AT 09.09.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lorlatinib gemäß dem Beschluss vom 22. November 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**



## **Lorlatinib**

Beschluss vom: 1. September 2022  
In Kraft getreten am: 1. September 2022  
BAnz AT 23.09.2022 B3

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Januar 2022):**

Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. September 2022):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **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.

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

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

---

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-31) sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Indirekter Vergleich: Lorlatinib (Studie CROWN) vs. Brigatinib (Studie ALTA-1L) über den Brückenkomparator Crizotinib

### Mortalität

Endpunkt	Lorlatinib bzw. Brigatinib		Crizotinib		Gruppenunterschied
	N	Mediane Überlebenszeit bis zum Ereignis [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit bis zum Ereignis [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Gesamtüberleben</b>					
Lorlatinib vs. Crizotinib					
CROWN	149	n. e. 23 (15,4)	147	n. e. 28 (19,0)	0,72 [0,41; 1,25]; 0,240 <sup>a</sup>
Brigatinib vs. Crizotinib					
ALTA-1L (3. Datenschnitt 29.01.2021)	137	k. A. <sup>b</sup> 41 (30,0)	138	k. A. <sup>b</sup> 51 (37,0)	0,81 [0,53; 1,22]; 0,305 <sup>c</sup>
<i>Indirekter Vergleich über Brückenkomparator<sup>d</sup>:</i>					

Lorlatinib vs. Bri- gatinib					0,89 [0,44; 1,77]; 0,736 <sup>e, f</sup>
--------------------------------	--	--	--	--	--

### Morbidität

<b>Symptomatik</b> (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)	
	kein indirekter Vergleich wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit
<b>Gesundheitszustand</b> (EQ-5D VAS)	
	keine Daten für den indirekten Vergleich <sup>g</sup>

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	kein indirekter Vergleich wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit
--	---

### Nebenwirkungen

	kein indirekter Vergleich wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit
<p>a. Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert und Log-Rank-Test stratifiziert bezüglich Vorhandensein von ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja / nein) und Abstammung (asiatisch / nicht-asiatisch).</p> <p>b. Die vorliegenden Angaben in Modul 4A geben die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren wieder, nicht aber die mediane Zeit bis zum Ereignis.</p> <p>c. Cox-Proportional-Hazards-Modell und Log-Rank-Test stratifiziert nach Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Studienbeginn (ja / nein) und vorheriger Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung (ja / nein).</p> <p>d. indirekter Vergleich nach Bucher</p> <p>e. Berechnung des IQWiG</p> <p>f. Bei Betrachtung des 2. Datenschnitts (28.06.2019) der Studie ALTA-1L zeigt sich ein konsistentes Ergebnis für den indirekten Vergleich: HR: 0,79; 95 %-KI: [0,38; 1,64].</p> <p>g. Der Endpunkt wurde nur in der Studie CROWN erhoben.</p> <p>Verwendete Abkürzungen:  HR = Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus</p>	

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 390 - 1310 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lorviqua (Wirkstoff: Lorlatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Mai 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lorlatinib soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom erfahrene Fach-

ärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

#### ALK-Nachweis

Der Nachweis eines ALK-positiven NSCLC ist für die Auswahl der Patienten für eine Behandlung mit Lorlatinib erforderlich, da nur für diese Patienten ein Nutzen nachgewiesen wurde. Die Untersuchung auf ein ALK-positives NSCLC sollte von Laboratorien durchgeführt werden, welche die verwendete Technologie nachweislich beherrschen. Eine unsachgemäße Testdurchführung kann zu unzuverlässigen Testergebnissen führen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lorlatinib	62 076,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Alectinib oder Brigatinib</i>	
Alectinib	73 482,97 €
Brigatinib	72 684,67 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. August 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. September 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung**  
**eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**  
**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen**  
**nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**  
**Lorlatinib**  
**(neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, Erstlinie)**

Vom 1. September 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. September 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. Juli 2022 (BAnz AT 09.09.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lorlatinib gemäß dem Beschluss vom 22. November 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

**Lorlatinib**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Januar 2022):

Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. September 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

**1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem 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.

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	++	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-31), sofern nicht anders indiziert.



† †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

‡ ‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Indirekter Vergleich: Lorlatinib (Studie CROWN) vs. Brigatinib (Studie ALTA-1L) über den Brückenkomparator Crizotinib

### Mortalität

Endpunkt	Lorlatinib bzw. Brigatinib		Crizotinib		Gruppenunterschied  HR [95 %-KI] p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben					
Lorlatinib vs. Crizotinib					
CROWN	149	n. e. 23 (15,4)	147	n. e. 28 (19,0)	0,72 [0,41; 1,25]; 0,240 <sup>a</sup>
Brigatinib vs. Crizotinib					
ALTA-1L (3. Datenschnitt 29.01.2021)	137	k. A. <sup>b</sup> 41 (30,0)	138	k. A. <sup>b</sup> 51 (37,0)	0,81 [0,53; 1,22]; 0,305 <sup>c</sup>
Indirekter Vergleich über Brückenkomparator <sup>d</sup> :					
Lorlatinib vs. Brigatinib					0,89 [0,44; 1,77]; 0,736 <sup>e, f</sup>

### Morbidität

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

kein indirekter Vergleich wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit

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

keine Daten für den indirekten Vergleich<sup>g</sup>

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

kein indirekter Vergleich wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit

### Nebenwirkungen

kein indirekter Vergleich wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit

a Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert und Log-Rank-Test stratifiziert bezüglich Vorhandensein von ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja / nein) und Abstammung (asiatisch / nicht-asiatisch).

b Die vorliegenden Angaben in Modul 4A geben die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren wieder, nicht aber die mediane Zeit bis zum Ereignis.

c Cox-Proportional-Hazards-Modell und Log-Rank-Test stratifiziert nach Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Studienbeginn (ja / nein) und vorheriger Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung (ja / nein).

d indirekter Vergleich nach Bucher

e Berechnung des IQWiG

f Bei Betrachtung des 2. Datenschnitts (28.06.2019) der Studie ALTA-1L zeigt sich ein konsistentes Ergebnis für den indirekten Vergleich: HR: 0,79; 95 %-KI: [0,38; 1,64].

g Der Endpunkt wurde nur in der Studie CROWN erhoben.

Verwendete Abkürzungen:

HR = Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus



2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 390 bis 1 310 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lorviqua (Wirkstoff: Lorlatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Mai 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lorlatinib soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

ALK-Nachweis

Der Nachweis eines ALK-positiven NSCLC ist für die Auswahl der Patienten für eine Behandlung mit Lorlatinib erforderlich, da nur für diese Patienten ein Nutzen nachgewiesen wurde. Die Untersuchung auf ein ALK-positives NSCLC sollte von Laboratorien durchgeführt werden, welche die verwendete Technologie nachweislich beherrschen. Eine unsachgemäße Testdurchführung kann zu unzuverlässigen Testergebnissen führen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lorlatinib	62 076,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Alectinib oder Brigatinib	
Alectinib	73 482,97 €
Brigatinib	72 684,67 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. September 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken



## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. Februar 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Lorlatinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juni 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **1. Bewertungsentscheidung**

#### **1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **1.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lorlatinib (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, A



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lorlatinib (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, Erstlinie)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lorlatinib
- **Handelsname:** Lorviqua
- **Therapeutisches Gebiet:** Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.06.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.06.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-03-01-D-792)

### Modul 1

(pdf 987,15 kB)

### Modul 2

(pdf 847,81 kB)

### Modul 3

(pdf 1,60 MB)

### Modul 4

(pdf 22,93 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 5,53 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lorlatinib (Lorviqua)

Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-

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

01.06.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lorlatinib (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lorlatinib als Monotherapie:

- Alectinib
- Brigatinib

Stand der Information: Juni 2021

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.06.2022 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung IQWiG**

(pdf 1,66 MB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.06.2022
  - Mündliche Anhörung: 11.07.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.07.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(doc 57,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.06.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lorlatinib - 2022-03-01-D-792*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 11.07.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.07.2022 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lorlatinib (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, A  
**Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.06.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. Juli 2022 um 10:59 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Lorlatinib**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	22.06.2022
Janssen-Cilag GmbH	14.06.2022
Amgen GmbH	16.06.2022
Eisai GmbH	20.06.2022
MSD Sharp & Dohme GmbH	20.06.2022
Roche Pharma AG	21.06.2022
Takeda GmbH	21.06.2022
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.06.2022
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.06.2022
Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)*	23.06.2022

\* verfristet

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Pfizer Pharma GmbH</b>						
Frau Schmitter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Kauffmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Brinkmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Kayser	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Janssen-Cilag GmbH</b>						
Frau Erdmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Wortmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Amgen GmbH</b>						
Frau Feldhus	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Potzner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Eisai GmbH</b>						
Frau Knöhr	ja	nein	nein	nein	nein	nein



Frau Dr. Hüber	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Dr. Ma-theiowetz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Strueß	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Thomas-ten Haaf	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Hoffmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Takeda GmbH						
Herr Dr. Pet-schulies	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Herr Prof. Dr. Wiedemann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Maschmeyer	nein	nein	ja	nein	ja	nein
AIO						
Herr Prof. Dr. Griesinger	nein	ja	ja	ja	nein	nein
DGHO						
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	22. Juni 2022
Stellungnahme zu	Lorlatinib (Lorviqua®)
Stellungnahme von	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Patienten mit Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer [NSCLC]) machen zwischen 2,0–3,9 % aller Lungenkarzinome aus (1–4). Mit einem mittleren Erkrankungsalter von ca. 50-60 Jahren (5–16) stellen die Patienten ein vergleichsweise junges Patientenkollektiv dar. Viele Patienten befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Krankheitsstadium, in dem keine kurative Therapie mehr möglich ist und in dem die Patienten zunehmend unter den Symptomen ihrer Erkrankung leiden (17). Insbesondere problematisch sind zudem die im Vergleich zu anderen NSCLC-Subtypen besonders häufig beim ALK-positiven NSCLC auftretenden Metastasen im Zentralnervensystem (ZNS). Ca. 25-40 % der Patienten mit ALK-positivem NSCLC weisen bereits bei Diagnosestellung ZNS-Metastasen auf (18–20). Hinweise aus Autopsieuntersuchungen legen nahe, dass der tatsächliche Anteil an Patienten, die pathologisch Hirnmetastasen aufweisen, noch deutlich höher liegt. Grund dafür ist die schwere klinische Detektierbarkeit (21). ZNS-Metastasen können in Abhängigkeit von ihrer Lage und Größe schwerwiegende und sehr belastende Symptome verursachen, die zu einer enormen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen (22–26). Darüber hinaus sind ZNS-Metastasen mit einer teils drastisch verkürzten Lebenszeit verbunden, die im Bereich von 1 Jahr oder weniger liegen kann (18, 24, 27). Das primäre Ziel einer Tumorthherapie im Stadium IIIB/ IV ist daher neben der Verlängerung der Überlebenszeit stets die Kontrolle bzw. Reduktion tumorbedingter Symptome und die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität (28). Aufgrund der hohen Prävalenz der ZNS-Metastasen ist ein weiteres Ziel systemischer Therapien</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>somit auch das Wachstum vorhandener ZNS-Metastasen einzudämmen bzw. das Auftreten von ZNS-Metastasen und den damit einhergehenden Symptomen gänzlich zu verhindern.</p> <p>Unter den derzeit zur Verfügung stehenden Therapieoptionen kommt es nach initialem Ansprechen häufig zur Krankheitsprogression sowie zur Entwicklung von ZNS-Metastasen (6, 18, 20, 29). Wie die gegenwärtige Versorgungssituation zeigt, versterben viele Patienten, die unter Erstlinientherapie eine rasche Krankheitsprogression aufweisen, noch bevor eine Folgebehandlung in Anspruch genommen werden kann oder sprechen nicht mehr auf die Folgetherapie an (6). Häufig ist ein mangelhaftes Ansprechen auf die systemische Therapie auf Resistenzentwicklungen aufgrund ALK-Mutationen zurückzuführen. Insbesondere kumulative Resistenzmutationen, sogenannte Compound-Mutationen, die vor allem durch den sequentiellen Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) der zweiten und dritten Generation entstehen, spielen hierbei eine Rolle (30–33). Entsprechend besteht weiterhin ein hoher Bedarf an wirksamen Therapien mit hoher intrakranieller Aktivität zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Progression Free Survival [PFS]) und zur Verhinderung von ZNS-Metastasen sowie hochresistenter Compound-Mutationen.</p> <p>Zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC, wurde Lorlatinib als erster TKI der dritten Generation in der Studie CROWN untersucht. In der CROWN-Studie wurde Lorlatinib gegen Crizotinib getestet, das zum Zeitpunkt des Studienbeginns der Therapiestandard war. Mittlerweile sind Alectinib und Brigatinib zum Behandlungsstandard geworden und als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) vom G-BA festgelegt worden (34). Um Lorlatinib mit der ZVT Brigatinib zu vergleichen, wurde ein indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Crizotinib vorgenommen.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Konsistent zu den bereits im Dossier präsentierten Daten unterstreichen die in dieser Stellungnahme präsentierten Ergebnisse auf Basis des neuen Datenschnitts vom 20.09.2021 den hohen klinischen Stellenwert von Lorlatinib in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC. Lorlatinib stellt eine hochwirksame, zielgerichtete Therapie mit einem gut beherrschbaren Sicherheitsprofil dar. Viele unter Lorlatinib auftretende Nebenwirkungen können gut durch Dosisanpassungen bzw. Begleitmedikation kontrolliert werden (35, 36), zudem ist die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen unter Lorlatinib insgesamt gering und vergleichbar bzw. niedriger im Vergleich zu anderen ALK-TKI (20, 35–38). Mit Lorlatinib in der Erstlinie konnte ein langes Gesamt- sowie progressionsfreies Überleben erzielt werden, bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität und effektiver Symptomkontrolle. In der Tat zeigt Lorlatinib das bislang längste (verblindet und unabhängig beurteilte) PFS in einer Phase 3 Studie beim fortgeschrittenen ALK+ NSCLC (36, 37, 39). Wenn man die Ergebnisse der Phase II Studie von Lorlatinib nach Vorbehandlung zugrunde legt, wäre sogar anzunehmen, dass selbst das kombinierte mediane PFS bei einer Sequenztherapie mit einem Zweitgenerations-TKI gefolgt von Lorlatinib kürzer wäre, als das mediane PFS, das mit Lorlatinib in der Erstlinie voraussichtlich erzielt werden wird (40–42). Die Daten aus der CROWN Studie zeigen zudem neben einem längeres PFS im Vergleich zu Crizotinib auch ein längeres PFS2, d.h. Patienten, die die Therapie mit Lorlatinib begonnen haben, waren länger unter der Erstlinientherapie oder der ersten Folgetherapie progressionsfrei als Patienten, die mit Crizotinib begonnen haben (43). Aufgrund der guten Wirksamkeit steht mit Lorlatinib eine effektive Therapie zur Behandlung von sowohl bereits bestehenden ZNS-Metastasen als auch eine potenziell präventive Behandlungsoption zur Verfügung, die das Auftreten von ZNS-Metastasen längst möglich verhindern soll (36). Darüber hinaus</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bietet Lorlatinib ein breites Wirkspektrum gegenüber bekannten singulären ALK-Resistenzmutationen, was dafür spricht, dass das Auftreten von bestimmten Resistenzmutationen im ALK-Gen bei Erstlinieneinsatz möglicherweise verzögert werden kann und die Entstehung von hochresistenten Compound-Mutationen im Therapieverlauf unwahrscheinlicher wird (30–33).</p> <p>In dieser Stellungnahme werden Unterschiede in der Operationalisierung der zum Vergleich herangezogenen Studien diskutiert und Ergebnisse des aktuellen Datenschnitts der CROWN-Studie sowie ein damit durchgeführter indirekter Vergleich mit den Daten der ALTA-1L-Studie vorgestellt sowie Angaben zu Studiencharakteristika nachgereicht.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 26  Zeile 16	<p><b>Unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten</b></p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>„In der Studie ALTA-1L konnten gemäß Studienplanung die Patientinnen und Patienten im Crizotinibarm bei Krankheitsprogression auf die Behandlung des Interventionsarms mit Brigatinib wechseln und wurden in dem Fall bis zu 30 Tage nach der letzten Brigatinibgabe für die genannten Endpunkte weiter beobachtet. [...] Damit wurde ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten im Crizotinibarm der Studie ALTA-1L über die Behandlung mit Crizotinib hinaus auch unter der Folgebehandlung mit Brigatinib für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen weiter beobachtet. Dies steht im Gegensatz zum Vorgehen in der Studie CROWN, in der die Beobachtung dieser Endpunkte mit dem Behandlungsabbruch von Crizotinib endete. Aufgrund des beschriebenen Unterschieds in der Nachbeobachtung besteht keine hinreichende Ähnlichkeit bei den Operationalisierungen der hiervon betroffenen Endpunkte, sodass sich die Ergebnisse nicht interpretieren lassen. Dies betrifft alle patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die vorliegenden Daten zu den genannten Endpunkten sind daher nicht verwertbar und ein indirekter Vergleich wird nicht durchgeführt.“</i></p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung von Pfizer:</u></p> <p>In der ALTA-1L-Studie konnten die Patienten im Crizotinibarm bei Krankheitsprogression auf die Behandlung mit Brigatinib wechseln und wurden in diesem Fall bis zu 30 Tage nach letzter Brigatinibgabe weiter beobachtet.</p> <p>Im Rahmen der CROWN-Studie war ein Wechsel der Medikation in keinem Studienarm möglich. Die Patienten wurden mindestens bis 28 Tage nach Erhalt der letzten Studienmedikation bzw. bis zum Start einer neuen Antitumorbehandlung nachbeobachtet. Die Tumorbeurteilung wurde bis zur Krankheitsprogression durchgeführt bzw. im Falle einer darüberhinausgehenden Behandlung mit der Studienmedikation bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation.</p> <p>Die Nachbeobachtungszeit in den Crizotinibarmen der Studien unterscheidet sich somit systematisch in Bezug auf die Beobachtungszeit nach Krankheitsprogression.</p> <p>Es gibt im Hinblick auf die Unterschiede in der Nachbeobachtungszeit grundsätzliche Limitationen bei der Interpretierbarkeit verschiedener</p>	<p><u>Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen wurden in den Studien CROWN und ALTA-1L bis 28 bzw. 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben.</p> <p>In der Studie ALTA-1L konnten die Patientinnen und Patienten im Crizotinib-Arm bei einer Krankheitsprogression zu der Behandlung des Interventionsarmes mit Brigatinib wechseln. Nach dem Wechsel wurden sie bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe von Brigatinib weiter beobachtet. Da zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts 61 (44,2 %) Patientinnen und Patienten des Crizotinib-Arms auf die Behandlung mit Brigatinib gewechselt hatten, wurde ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten unter der Folgebehandlung mit Brigatinib und somit über die Crizotinib-Behandlung hinaus weiter beobachtet.</p> <p>In der Studie CROWN war ein Therapiewechsel nicht erlaubt. Mit dem Behandlungsabbruch von Crizotinib endete die Beobachtung der Endpunkte zur Morbidität,</p>



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkte. Unter Berücksichtigung und Einordnung dieser Einschränkungen sind aus Sicht von Pfizer jedoch auch in den von der unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeit betroffenen Endpunkten vergleichende Aussagen grundsätzlich möglich.</p> <p>Die Auswirkungen der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeit sollten auf Endpunktebene betrachtet werden. So ist beispielweise aus den Ergebnissen der ALTA-1L-Studie ersichtlich, dass im Crizotinib-arm sämtliche unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads bereits vor einem Progress und somit vor dem Wechsel auf Brigatinib auftraten (44). Entsprechend hat die unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeit für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE jeglichen Schweregrads keine Bedeutung.</p> <p>Des Weiteren führt eine Beobachtung der Patienten der ALTA-1L-Studie im Crizotinibarm über den Behandlungswechsel hinaus in der ITT-Analyse dazu, dass UE, die unter der nachfolgenden Behandlung mit Brigatinib auftreten, als UE unter Crizotinib gezählt werden. Das kann zu Vorteilen von Brigatinib gegenüber Crizotinib und somit zu einem hohen Effektschätzer in der ALTA-1L-Studie führen. Dieser wirkt sich wiederum nachteilig für Lorlatinib im indirekten Vergleich aus.</p> <p>Darüber hinaus sind die Endpunkte PFS und intrakranielle Progression im Hinblick auf die gewählten statistischen Methoden aus Sicht von Pfizer von</p>	<p>gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen für Patientinnen und Patienten im Crizotinib-Arm.</p> <p>Aufgrund dieses Unterschiedes in der Operationalisierung der Nachbeobachtung wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie CROWN nur unter der (ersten) Therapie mit Crizotinib und in der Studie ALTA-1L unter der (ersten) Therapie mit Crizotinib als auch unter der nachfolgenden Therapielinie mit Brigatinib beobachtet.</p> <p>Dies führt dazu, dass keine hinreichende Ähnlichkeit bei der Operationalisierung der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen besteht. Demzufolge lassen sich die Ergebnisse nicht interpretieren und die vorliegenden Daten sind für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht geeignet.</p> <p>Des Weiteren, liegt ein hohes Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Damit sind die Anforderungen an die Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs für diese Endpunkte nicht erfüllt. Das hohe Verzerrungspotenzial wird begründet mit der oben beschriebenen selektiven Weiterbeobachtung im Crizotinib-Arm in der Studie ALTA-1L und der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Abbruch wegen UEs in beiden Studien.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den beschriebenen Limitationen nicht betroffen und können demnach zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Im Folgenden sind die Argumentationen für diese Einschätzung separat für beide Endpunkte dargestellt.</p> <p><u>PFS</u></p> <p>Die Analyse des PFS beschränkt sich auf die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Progression und schließt damit explizit die Nachbeobachtungszeit nach Progression aus. Aus diesem Grund ist die Interpretation dieses Endpunkts unbeeinflusst von den beschriebenen Unterschieden im Hinblick auf die Nachbeobachtungszeit. Eine Verzerrung des Endpunktes und eine entsprechend limitierte Interpretierbarkeit ist somit aus Sicht von Pfizer nicht gegeben.</p> <p><u>Intrakranielle Progression</u></p> <p>In der CROWN-Studie wurden die Patienten für die Auswertung der intrakraniellen Progression nach Start einer neuen Antitumor-Behandlung zensiert, was inhaltlich nicht komplett in Übereinstimmung mit der Einschätzung des IQWiG ist, das von einer Zensierung nach Krankheitsprogression ausgeht. Es ist jedoch durchaus plausibel davon auszugehen, dass der Zeitpunkt der Krankheitsprogression bei den meisten Patienten ähnlich ist, wie der Zeitpunkt einer neuen Anti-Tumorbehandlung. So ist eine</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankheitsprogression der bei weitem häufigste Grund für einen Therapieabbruch. Darüber hinaus erfolgten Zensierungen bei Versterben, bei fehlenden Tumorbewertungen sowie bei fehlendem Ereignis zum Datum der letzten hinreichenden Tumorbewertung.</p> <p>In der ALTA-1L-Studie wurden Patienten zum Zeitpunkt des Versterbens oder bei Eintreten einer Krankheitsprogression zensiert sowie bei fehlendem Ereignis zum Datum der letzten Tumorbewertung.</p> <p>Die Zensierungsregeln sind aus Sicht von Pfizer vergleichbar und führen bei der Auswertung dieses Endpunkts nicht zu systematisch unterschiedlichen Beobachtungszeiten.</p> <p>Darüber hinaus wurde für die CROWN-Studie eine Competing-Risk-Analyse durchgeführt, die identisch zur Competing-Risk-Analyse ist, die im Dossier von Brigatinib dargestellt ist (45). Dabei wurden die Ereignisse Tod jedweder Ursache und extrakranieller Progress als konkurrierende Ereignisse in die Auswertung des Endpunktes Zeit bis zum ZNS-Progress mitaufgenommen. Die Ergebnisse der CROWN-, der ALTA-1L-Studie sowie des indirekten Vergleichs (Tabelle 1 bis Tabelle 3) sind fast identisch zu den im Dossier präsentierten Ergebnissen.</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse der Competing-Risk-Analyse für die Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) – CROWN</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th colspan="2">Lorlatinib</th> <th colspan="2">Crizotinib</th> <th colspan="2">Behandlungseffekt  (Lorlatinib vs. Crizotinib)</th> </tr> <tr> <th>n/N (%)</th> <th>Median Monate [95 %-KI]</th> <th>n/N (%)</th> <th>Median Monate [95 %-KI]</th> <th>Cause-specific HR [95 %-KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CROWN</td> <td>4/149 (2,7)</td> <td>NB</td> <td>35/147 (23,8)</td> <td>NB</td> <td>0,06 [0,022; 0,182]</td> <td>&lt; 0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: Table 22 in (46)</p> <p>Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, Vorhandensein von ZNS-Metastasen und Ethnie analysiert, mit Tod und extrakraniellm Progress als konkurrierende Ereignisse.</p> <p>n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe</p> <p>IC-TTP: Zeit bis zur intrakraniellen Progression (<i>Intracranial Time To Progression</i>); HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berichtet; Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); vs.: versus</p>	Studie	Lorlatinib		Crizotinib		Behandlungseffekt  (Lorlatinib vs. Crizotinib)		n/N (%)	Median Monate [95 %-KI]	n/N (%)	Median Monate [95 %-KI]	Cause-specific HR [95 %-KI]	p-Wert	CROWN	4/149 (2,7)	NB	35/147 (23,8)	NB	0,06 [0,022; 0,182]	< 0,0001	
Studie	Lorlatinib		Crizotinib		Behandlungseffekt  (Lorlatinib vs. Crizotinib)																	
	n/N (%)	Median Monate [95 %-KI]	n/N (%)	Median Monate [95 %-KI]	Cause-specific HR [95 %-KI]	p-Wert																
CROWN	4/149 (2,7)	NB	35/147 (23,8)	NB	0,06 [0,022; 0,182]	< 0,0001																

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Tabelle 2: Ergebnisse der Competing-Risk-Analyse für die Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) - ALTA-1L</p> <table border="1" data-bbox="309 571 1149 1054"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th colspan="2">Brigatinib</th> <th colspan="2">Crizotinib</th> <th colspan="2">Behandlungseffekt  (Brigatinib vs. Crizotinib)</th> </tr> <tr> <th>n/N (%)</th> <th>Median Monate</th> <th>n/N (%)</th> <th>Median Monate</th> <th>Cause-specific HR [95 %-KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALTA-1L</td> <td>22/137 (16,1)</td> <td>NB</td> <td>36/138 (26,1)</td> <td>NB</td> <td>0,30 [0,17; 0,53]</td> <td>&lt; 0,000 1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: (45)</p> <p>HR [95%KI] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei <i>Baseline</i> und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten, mit Tod und extrakraniell Progress als konkurrierende Ereignisse</p> <p>n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe</p>	Studie	Brigatinib		Crizotinib		Behandlungseffekt  (Brigatinib vs. Crizotinib)		n/N (%)	Median Monate	n/N (%)	Median Monate	Cause-specific HR [95 %-KI]	p-Wert	ALTA-1L	22/137 (16,1)	NB	36/138 (26,1)	NB	0,30 [0,17; 0,53]	< 0,000 1	
Studie	Brigatinib		Crizotinib		Behandlungseffekt  (Brigatinib vs. Crizotinib)																	
	n/N (%)	Median Monate	n/N (%)	Median Monate	Cause-specific HR [95 %-KI]	p-Wert																
ALTA-1L	22/137 (16,1)	NB	36/138 (26,1)	NB	0,30 [0,17; 0,53]	< 0,000 1																

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<div data-bbox="309 459 1149 584" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>IC-TTP: Zeit bis zur intrakraniellen Progression (<i>Intracranial Time To Progression</i>); HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berichtet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); vs.: versus</p> </div> <p data-bbox="286 628 1249 699">Tabelle 3: Ergebnisse für Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) – indirekter Vergleich der Competing-Risk-Analysen</p> <table border="1" data-bbox="309 703 1093 1137"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 703 524 802"></th> <th colspan="2" data-bbox="524 703 1093 802">Indirekter Vergleich Lorlatinib vs. Brigatinib</th> </tr> <tr> <th data-bbox="309 802 524 901"></th> <th data-bbox="524 802 831 901">HR<sup>a</sup> [95 %-KI]</th> <th data-bbox="831 802 1093 901">p-Wert<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="309 901 1093 970"><b>Competing-Risk-Analysen</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="309 970 1093 1038"><b>Endpunkt: IC-TTP</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 1038 524 1137">IC-TTP</td> <td data-bbox="524 1038 831 1137">0,20 [0,06; 0,664]</td> <td data-bbox="831 1038 1093 1137">0,009</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="309 1177 566 1201">Quellen: Table 22 in (46), (45)</p> <p data-bbox="309 1241 1093 1318">a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 des Nutzendossiers Modul 4 A (47) beschrieben, mit Tod und extrakraniellen Progress als konkurrierendes Ereignis</p>		Indirekter Vergleich Lorlatinib vs. Brigatinib			HR <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>	<b>Competing-Risk-Analysen</b>			<b>Endpunkt: IC-TTP</b>			IC-TTP	0,20 [0,06; 0,664]	0,009	
	Indirekter Vergleich Lorlatinib vs. Brigatinib																
	HR <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>															
<b>Competing-Risk-Analysen</b>																	
<b>Endpunkt: IC-TTP</b>																	
IC-TTP	0,20 [0,06; 0,664]	0,009															

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="309 459 1093 549" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>HR: Hazard Ratio; ITT: KI: Konfidenzintervall; IC-TTP: Zeit bis zur intrakraniellen Progression (Intracranial Time to Progression); vs.: versus</p> </div> <p>Durch die Beschränkung der Auswertung auf die Zeit bis zur Krankheitsprogression ergeben sich für diesen Endpunkt keine Einschränkungen bezüglich der Interpretierbarkeit im Hinblick auf die Nachbeobachtungszeit.</p> <p>In beiden Studien werden Patienten mit extrakraniellen Progressionsereignissen in den Competing-Risk-Analysen zensiert, was, wie das IQWiG schreibt, dazu führt, dass die ZNS-Progressionsereignisse, die nach extrakraniell Progress und damit verbundenen Änderungen in der Behandlung der Patienten auftraten, keinen Eingang in die Analyse fanden.</p> <p>Diese Herangehensweise entspricht im Kontext eines bei klinischen Studien notwendigerweise anzuwendenden Estimanden Frameworks einer „While-On-Treatment“-Strategie, in der lediglich Ereignisse bis zum Auftreten interkurrenter Ereignisse berücksichtigt werden. Diese Herangehensweise mit der Berücksichtigung der (Nicht-)Adhärenz der Behandlung bildet auch die klinische Realität der Zielpopulation ab und sollte daher berücksichtigt werden. Sie hilft, den Einfluss der Intervention bis zu einem bestimmten Zeitpunkt zu beurteilen (48).</p> <p>Die Interpretation von ZNS-Progressionsereignissen im Rahmen einer While-On-Treatment Strategie erlaubt Interpretationen zum Behandlungseffekt bis zum Zeitpunkt eines extrakraniellen Progresses.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Endpunkte PFS und intrakranielle Progression sind hinreichend ähnlich operationalisiert und können zur Ableitung eines Zusatznutzen herangezogen werden.</p>	
Seite 31, Zeile 6 – Seite 32, Zeile	<p><b>Operationalisierung ZNS-Progress</b></p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>„Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) haben eine besondere Bedeutung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Endpunkt Zeit bis zur Progression im ZNS war in beiden Studien definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten radiologischen Nachweis eines Krankheitsprogresses im ZNS (Progression bereits zu Studienbeginn vorhandener und / oder Entwicklung neuer Hirnmetastasen). Die Beurteilung des radiologischen Nachweises erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Komitee entsprechend (modifizierter) RECIST-Kriterien. Die Beurteilung beruht damit ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und berücksichtigt keine von Patientinnen oder Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Damit ist diese Operationalisierung des Endpunkts nicht unmittelbar patientenrelevant.“</i></p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung von Pfizer:</u></p> <p>Pfizer stimmt mit dem IQWiG darin überein, dass dem Vorliegen bzw. der Entwicklung von ZNS-Metastasen in der vorliegenden Indikation eine große Bedeutung zukommt. Eine rein auf bildgebenden Verfahren gestützte Erhebung dieses Endpunktes spricht aus Sicht von Pfizer nicht gegen die Patientenrelevanz. Die Gründe dafür wurden in Modul 4 des Dossiers dargelegt (47).</p> <p>Es sei deshalb hier nur noch einmal darauf hingewiesen, dass viele Patienten bereits vor Beginn einer Erstlinientherapie ZNS-Metastasen aufweisen und die Inzidenzen im Laufe der Erkrankung – nicht zuletzt durch die längeren Überlebenszeiten, die durch zielgerichtete Therapien erreicht werden – zunehmen (5, 7, 9, 49–54).</p> <p>ZNS-Metastasen sind ein häufiger und relevanter Ort des Progresses bei NSCLC-Patienten allgemein und bei ALK-positiven NSCLC im speziellen und verschlechtern neben der Prognose nicht nur die Lebensqualität (5, 27, 55, 56), sondern sind darüber hinaus in Abhängigkeit von ihrer Lage und Größe mit schwerwiegenden und sehr belastenden Symptomen assoziiert (22, 57).</p> <p>Sprechen die ZNS-Metastasen nicht ausreichend auf eine Therapie an, kann dies auch den Therapiewechsel zu einer Ganzhirnbestrahlung zur Folge haben, was langfristig mit irreversiblen Einschränkungen der Lebensqualität verbunden sein kann. Gerade für das beim ALK-positiven NSCLC</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durchschnittlich jüngere Patientenkollektiv gilt es die meist irreversiblen und z. T. tödlich verlaufenden Spätfolgen zu vermeiden (58–61).</p> <p>Das zeitnahe Ansprechen auf eine Therapie und damit die Kontrolle über den Tumor ermöglicht es, die Progression der Krankheit und das Auftreten von Krankheitssymptomen zu verzögern (62). Durch das Ansprechen der intrakraniellen Metastasen auf eine Therapie kann davon ausgegangen werden, dass sich die Wahrscheinlichkeit verringert, dass bestehende Hirnmetastasen Symptome hervorrufen und es kann eine für die z. T. noch sehr jungen Patienten stark belastende Ganzhirnbestrahlung verhindert oder zumindest hinausgezögert werden (63).</p> <p>Die unmittelbare Patientenrelevanz des Endpunktes liegt neben den oben genannten und bereits im Modul 4 erwähnten Argumenten auch in der Tatsache begründet, dass das (bildgebend nachgewiesene) Vorliegen von Hirnmetastasen sich auch ohne eine aktuell bestehende Symptomatik auf den Alltag der Patienten auswirken kann. Das Vorhandensein von Hirnmetastasen bei Lungenkrebs ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Krampfanfälle assoziiert (64, 65). Somit kann bei Patienten mit Hirnmetastasen die Frage aufkommen, ob z. B. eine Fahrtüchtigkeit weiterhin gegeben ist (66, 67). Wenn Patienten die Fahrtüchtigkeit abgesprochen wird, kann dies für Patienten eine deutlich spürbare Einschränkung darstellen.</p> <p>Darüber hinaus weisen die RECIST-Kriterien, die sowohl in der CROWN-Studie als auch in der ALTA-1L-Studie verwendet wurden, eine hohe</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Konkordanz zu den RANO-Kriterien auf, die wiederum nicht ausschließlich auf bildgebenden Verfahren beruhen (68, 69).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Endpunkte Zeit bis zum ZNS-Progress sowie intrakranielle Ansprechrate, wie sie in den Studien erhoben wurden, sind als patientenrelevante Endpunkte anzusehen, die zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden können.</p>	
Seite 18, Zeile 21 – Seite 19, Zeile 9	<p><b>Datenschnitte der Studien</b></p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>„Der pU legt in seinem Dossier für alle Endpunkte Auswertungen zum 2. Datenschnitt vor und zieht diesen für den adjustierten indirekten Vergleich heran. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS legt er zusätzlich Auswertungen zum 3. Datenschnitt vor. Der pU begründet die Wahl des 2. Datenschnitts für den adjustierten indirekten Vergleich mit einer deutlich längeren Nachbeobachtungszeit und einer damit verbundenen erheblich höheren Aussagekraft.</i></p> <p><i>Die Argumentation des pU ist nicht nachvollziehbar, da er selber angibt, dass ein Datenschnitt zum Studienende vorliegt und dieser mit einer längeren Nachbeobachtungszeit einhergeht.</i></p> <p><i>In der vorliegenden Situation liegen für den 2. Datenschnitt umfangreiche Auswertungen zu allen relevanten Endpunkten aufgrund des</i></p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Dossierbewertungsverfahrens zu Brigatinib vor [12-14]. Für den 3. Datenschnitt hingegen liegen nur begrenzt Daten in Form einer Publikation vor [11], diese beinhalten u. a. keine adäquaten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UEs). Allerdings lässt sich aus den vorliegenden Daten abschätzen, dass sich die Ergebnisse zwischen dem 2. und dem 3. Datenschnitt für patientenberichtete Endpunkte sowie zu UE-Endpunkten, sofern Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vorliegen, nicht relevant unterscheiden.</i></p> <p><i>Zudem liegt die gesamte Beobachtungsdauer in der Studie ALTA-1L bereits zum 2. Datenschnitt über der Beobachtungsdauer des vorliegenden Datenschnitts der Studie CROWN. Daher ist in der vorliegenden spezifischen Datensituation auch der 2. Datenschnitt der Studie ALTA-1L für diese Endpunkte für die Bewertung geeignet.</i></p> <p><i>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Gesamtüberleben der finale 3. Datenschnitt herangezogen. Für die übrigen Endpunkte wird aus den oben genannten Gründen der 2. Datenschnitt herangezogen. Für diese Endpunkte ist allerdings unabhängig vom Datenschnitt wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit der Operationalisierung kein indirekter Vergleich durchführbar“</i></p> <p><u>Anmerkung von Pfizer:</u></p> <p>Die Aussage hinsichtlich der längeren Nachbeobachtungszeit in Modul 4 des Dossiers bezog sich lediglich auf den Vergleich des zweiten</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Datenschnitts zum ersten Datenschnitt und hat nicht den dritten Datenschnitt der ALTA-1L-Studie berücksichtigt.</p> <p>Nur für den zweiten Datenschnitt der ALTA-1L-Studie vom 28. Juni 2019 liegen umfangreiche Auswertungen zu allen relevanten Endpunkten vor. Deshalb kommt der dritte Datenschnitt der ALTA-1L-Studie im Rahmen des indirekten Vergleichs nur für ausgewählte Endpunkte infrage.</p> <p>Mittlerweile liegt auch für die CROWN-Studie ein neuer Datenschnitt vom 20. September 2021 vor.</p> <p>Wie vom IQWiG angemerkt, lässt sich aus den Daten der ALTA-1L-Studie abschätzen, dass sich die Ergebnisse zwischen dem 2. und dem 3. Datenschnitt für die patientenrelevanten Endpunkte nicht relevant unterscheiden (70). Im Folgenden wird daher für den indirekten Vergleich der Datenschnitt vom 20.09.2021 der CROWN-Studie und der Datenschnitt vom 28.06.2019 der ALTA-1L-Studie für die Endpunkte herangezogen, für die aus beiden Studien zu den jeweiligen Datenschnitten geeignete Daten vorliegen. Ergänzend werden im Anhang die Ergebnisse der CROWN-Studie vom Datenschnitt vom 20.09.2021 präsentiert.</p> <p>Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf Basis des neuen Datenschnitts der CROWN-Studie untermauern die Ergebnisse aus Modul 4. Eine Behandlung mit Lorlatinib ist mit einem statistisch signifikanten Vorteil beim PFS gegenüber Brigatinib verbunden. Zudem liegt eine gute intrakranielle Wirksamkeit vor, wobei vor allem der hohe Anteil an Patienten mit einem</p>	<p><i>Studie ALTA-1L</i></p> <p>Die beendete Studie ALTA-1L ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie, in der Brigatinib mit Crizotinib verglichen wurde.</p> <p>In die multizentrische, internationale Studie wurden Erwachsene mit einem ALK-positiven, lokal fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten NSCLC eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten einen Allgemeinzustand, mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status von 0 bis 2 haben. Patientinnen und Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen durften an der Studie teilnehmen. Als Vortherapie war maximal eine systemische Vortherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erlaubt. Davon ausgenommen war jegliche Vortherapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor. Bei Studieneinschluss hatten ca. 27 % der Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten.</p> <p>Die 275 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden, stratifiziert nach Vorhandensein von Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja / nein) und vorheriger Chemotherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vollständigen Ansprechen hervorzuheben ist. 72,2 % der Patienten unter Lorlatinib erreichten ein vollständiges intrakranielles Ansprechen, unter Brigatinib waren dies 27,8 % der Patienten. Bei den patientenberichteten Endpunkten bestätigten sich ebenfalls die bisher präsentierten Ergebnisse mit Vorteilen von Lorlatinib in drei Skalen der krankheitsbedingten Symptome (erhoben mit dem EORTC QLQ-C30) sowie die Nachteile von Lorlatinib in drei Skalen der lungenkrebspezifischen Symptome (erhoben mit dem EORTC QLQ-LC13). Die Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand des EORTC QLQ-C30) sowie der Verträglichkeit bestätigen die im Modul 4 dargestellten Ergebnisse sowie deren Interpretation. Die Verträglichkeitsprofile von Lorlatinib und Brigatinib unterscheiden sich zwar voneinander, sind jedoch weder eindeutig besser noch schlechter.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine neuen Daten aus der CROWN-Studie vor. Eine weitere Auswertung des Gesamtüberlebens in der CROWN-Studie wurde a priori erst nach 139 Ereignissen geplant, wobei die Anzahl noch nicht erreicht ist. Es ist davon auszugehen, dass gegenüber dem vorherigen Datenschnitt noch keine aussagekräftigeren Ergebnisse vorliegen, da die zusätzliche Beobachtungszeit für den Endpunkt aufgrund der mittlerweile generell eher guten Prognose in der Indikation nicht ausreichend ist, um den zu erwartenden Überlebensvorteil adäquat darzustellen. In der CROWN-Studie deutet sich der Überlebensvorteil</p>	<p>Erkrankung (ja / nein), 1:1 in den Brigatinib-Arm (N=137) und Crizotinib-Arm (N=138) randomisiert.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten wurden bis Progression, Beginn einer neuen anti-neoplastischen Therapie, Rückzug der Einwilligungserklärung, inakzeptabler Toxizität oder Studienende behandelt. Im Brigatinib-Arm konnte die Behandlung über die Krankheitsprogression hinaus fortgeführt werden, sofern im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers weiterhin ein klinischer Nutzen bestand. Im Crizotinib-Arm konnten Patientinnen oder Patienten zulassungskonform nach Krankheitsprogression als Folgetherapie Brigatinib erhalten.</p> <p>Neben dem primären Endpunkt PFS wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.</p> <p>Die Studie wurde in 92 Studienzentren in 19 Ländern in Europa, Nord- und Südamerika und Asien-Pazifik durchgeführt.</p> <p>Die Studie wurde im Mai 2016 begonnen und im Januar 2021 beendet.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für alle Endpunkte Auswertungen zum 2. Datenschnitt vor und zieht diesen für den adjustierten indirekten Vergleich heran. Außerdem legt er die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS Auswertungen zum 3. Datenschnitt vor. Der pharmazeutische Unternehmer</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>bereits im vorherigen Datenschnitt an, auch wenn die HR (95 %-KI) mit 0,719 (0,414; ,249) noch keine statistische Signifikanz erreicht.</p> <p>In Anbetracht der Ergebnisse sieht Pfizer weiterhin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p><u>PFS</u></p> <p>Für den indirekten Vergleich von Lorlatinib vs. Brigatinib ändert sich die HR (95 %-KI) geringfügig auf 0,558 (0,339; 0,920) von ehemals 0,585 (0,352; 0,974) und bestätigt damit den statistisch signifikanten Vorteil von Lorlatinib gegenüber Brigatinib in dem patientenrelevanten Endpunkt PFS. Zudem ist zu berücksichtigen, dass das mediane PFS in der CROWN-Studie auch nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 36,7 Monaten noch nicht erreicht wurde.</p> <p>Tabelle 4. Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) –indirekter Vergleich</p> <table border="1" data-bbox="309 1118 1093 1321"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 1118 524 1198"></th> <th colspan="2" data-bbox="524 1118 1093 1198">Indirekter Vergleich Lorlatinib vs. Brigatinib</th> </tr> <tr> <th data-bbox="309 1198 524 1278"></th> <th data-bbox="524 1198 831 1278">HR<sup>a</sup> [95 %-KI]</th> <th data-bbox="831 1198 1093 1278">p-Wert<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="309 1278 524 1321">Endpunkt: PFS</td> <td data-bbox="524 1278 831 1321"></td> <td data-bbox="831 1278 1093 1321"></td> </tr> </tbody> </table>		Indirekter Vergleich Lorlatinib vs. Brigatinib			HR <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>	Endpunkt: PFS			<p>wählt den 2. Datenschnittes für den adjustierten indirekten Vergleich und begründet dies mit einer deutlich längeren Nachbeobachtungszeit und einer damit verbundenen erheblich höheren Aussagekraft.</p> <p><u>Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen wurden in den Studien CROWN und ALTA-1L bis 28 bzw. 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben.</p> <p>In der Studie ALTA-1L konnten die Patientinnen und Patienten im Crizotinib-Arm bei einer Krankheitsprogression zu der Behandlung des Interventionsarmes mit Brigatinib wechseln. Nach dem Wechsel wurden sie bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe von Brigatinib weiter beobachtet. Da zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes 61 (44,2 %) Patientinnen und Patienten des Crizotinib-Arms auf die Behandlung mit Brigatinib gewechselt hatten, wurde ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten unter der Folgebehandlung mit Brigatinib und somit über die Crizotinib-Behandlung hinaus weiter beobachtet.</p> <p>In der Studie CROWN war ein Therapiewechsel nicht erlaubt. Mit dem Behandlungsabbruch von Crizotinib endete die</p>
	Indirekter Vergleich Lorlatinib vs. Brigatinib										
	HR <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>									
Endpunkt: PFS											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="302 454 1086 550"> <tr> <td>PFS</td> <td>0,558 [0,339; 0,920]</td> <td>0,022</td> </tr> </table> <p>Quellen: Tabelle 1006.2.1002.2 in (71); (45)</p> <p>a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 des Nutzendossiers Modul 4 A (47) beschrieben, ermittelt.</p> <p>b: In der Quelle zur ALTA-1L wurde kein 95 % KI zum Median angegeben.</p> <p>n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe</p> <p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht zutreffend (Not Applicable); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); vs.: versus</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS in der Studie CROWN, die mit der zugehörigen Kaplan-Meier-Kurve im Anhang zu finden sind, zeigen, dass unter Lorlatinib das bislang längste (verblindet und unabhängig beurteilte) PFS in einer Phase 3 Studie beim fortgeschrittenen ALK+ NSCLC erreicht wurde (36, 37, 39).</p> <p><u>Zeit bis zum intrakraniellen Progress</u></p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress in der Studie CROWN sowie die Darstellung der kumulativen Inzidenz finden sich im Anhang.</p>	PFS	0,558 [0,339; 0,920]	0,022	<p>Beobachtung der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen für Patientinnen und Patienten im Crizotinib-Arm.</p> <p>Aufgrund dieses Unterschiedes in der Operationalisierung der Nachbeobachtung wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie CROWN nur unter der (ersten) Therapie mit Crizotinib und in der Studie ALTA-1L unter der (ersten) Therapie mit Crizotinib als auch unter der nachfolgenden Therapielinie mit Brigatinib beobachtet.</p> <p>Dies führt dazu, dass keine hinreichende Ähnlichkeit bei der Operationalisierung der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen besteht. Demzufolge lassen sich die Ergebnisse nicht interpretieren und die vorliegenden Daten sind für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht geeignet.</p> <p>Des Weiteren, liegt ein hohes Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Damit sind die Anforderungen an die Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs für diese Endpunkte nicht erfüllt. Das hohe Verzerrungspotenzial wird begründet mit der oben beschriebenen selektiven Weiterbeobachtung im Crizotinib-Arm in der Studie ALTA-1L und der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung für die Endpunkte zur Morbidität,</p>
PFS	0,558 [0,339; 0,920]	0,022			



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>Tabelle 5. Ergebnisse für die Zeit bis zum ZNS-Progress – indirekter Vergleich der Competing-Risk-Analyse</p> <table border="1" data-bbox="392 550 1153 1189"> <thead> <tr> <th data-bbox="392 550 694 630">ITT-Population</th> <th colspan="2" data-bbox="694 550 1153 630">Indirekter Vergleich Lorlatinib vs. Brigatinib</th> </tr> <tr> <th data-bbox="392 630 694 718"></th> <th data-bbox="694 630 907 718">HR<sup>a</sup> [95 %-KI]</th> <th data-bbox="907 630 1153 718">p-Wert<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="392 718 1153 774"><i>Competing-Risk-Analysen</i></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="392 774 1153 821">Endpunkt: Zeit bis zur intrakraniellen Progression</td> </tr> <tr> <td data-bbox="392 821 694 917">Zeit bis intrakranielle Progression</td> <td data-bbox="694 821 907 917">0,233 [0,077; 0,703]</td> <td data-bbox="907 821 1153 917">0,010</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="392 933 1153 1189">                     Quellen: Table 14.2.8.1 in (71); (45)                      a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden äquivalent zum HR mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 des Nutzendossiers Modul 4 A (47) beschrieben, ermittelt.                      n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe                      KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko; vs.: versus; ITT: <i>Intention To Treat</i> </p> <p data-bbox="280 1236 1265 1348">Die Ergebnisse des Endpunkts Zeit bis ZNS Progress bestätigen die Ergebnisse aus dem Modul 4 des Dossiers. Der indirekte Vergleich der cause-specific hazards aus den Competing-Risk-Analysen resultiert in einem</p>	ITT-Population	Indirekter Vergleich Lorlatinib vs. Brigatinib			HR <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>	<i>Competing-Risk-Analysen</i>			Endpunkt: Zeit bis zur intrakraniellen Progression			Zeit bis intrakranielle Progression	0,233 [0,077; 0,703]	0,010	<p data-bbox="1265 454 2094 534">gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Abbruch wegen UEs in beiden Studien.</p> <p data-bbox="1265 542 2094 686">Zusammenfassend liegen für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.</p>
ITT-Population	Indirekter Vergleich Lorlatinib vs. Brigatinib																
	HR <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>															
<i>Competing-Risk-Analysen</i>																	
Endpunkt: Zeit bis zur intrakraniellen Progression																	
Zeit bis intrakranielle Progression	0,233 [0,077; 0,703]	0,010															

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)											
	<p>statistisch signifikanten Vorteil von Lorlatinib gegenüber Brigatinib (HR: 0,233, 95 %-KI: 0,077; 0,703, p-Wert: 0,010).</p> <p><u>Intrakranielles Tumoransprechen</u></p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt intrakranielle Ansprechrates in der Studie CROWN finden sich im Anhang.</p> <p>Tabelle 6. Ergebnisse für den Endpunkt intrakranielles Tumoransprechen – Indirekter Vergleich</p> <table border="1" data-bbox="398 898 1137 1235"> <thead> <tr> <th data-bbox="398 898 689 1062" rowspan="2">ITT-Population</th> <th colspan="2" data-bbox="689 898 1137 975">Indirekter Vergleich Lorlatinib vs. Brigatinib</th> </tr> <tr> <th data-bbox="689 975 896 1062">RR<sup>a</sup> [95 %-KI]</th> <th data-bbox="896 975 1137 1062">p-Wert<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="398 1062 1137 1139"><b>Endpunkt: Intrakranielle Tumoransprechrates bei Patienten mit ≥ 1 messbaren intrakraniellen Metastase zu <i>Baseline</i></b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="398 1139 689 1235">Intrakranielles Tumoransprechen</td> <td data-bbox="689 1139 896 1235">1,211 [0,347; 4,226]</td> <td data-bbox="896 1139 1137 1235">0,764</td> </tr> </tbody> </table>	ITT-Population	Indirekter Vergleich Lorlatinib vs. Brigatinib		RR <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>	<b>Endpunkt: Intrakranielle Tumoransprechrates bei Patienten mit ≥ 1 messbaren intrakraniellen Metastase zu <i>Baseline</i></b>			Intrakranielles Tumoransprechen	1,211 [0,347; 4,226]	0,764	
ITT-Population	Indirekter Vergleich Lorlatinib vs. Brigatinib												
	RR <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>											
<b>Endpunkt: Intrakranielle Tumoransprechrates bei Patienten mit ≥ 1 messbaren intrakraniellen Metastase zu <i>Baseline</i></b>													
Intrakranielles Tumoransprechen	1,211 [0,347; 4,226]	0,764											

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="398 459 1137 707" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>Quellen: Table 1006.2.1003.1 in (71); (45)</p> <p>a: Das RR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden äquivalent zum HR mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 des Nutzendossiers Modul 4 A (47) beschrieben, ermittelt.</p> <p>n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe</p> <p>KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: Relatives Risiko; vs.: versus; ITT: <i>Intention To Treat</i></p> </div> <p>Für den Endpunkt intrakranielles Tumoransprechen ergeben sich ebenfalls geringfügige Änderungen bei den Ergebnissen des neuen Datenschnitts der CROWN-Studie sowie beim indirekten Vergleich gegenüber den Ergebnissen des Dossiers. In der CROWN-Studie ist der Vorteil von Lorlatinib gegenüber Crizotinib mit einer Odds Ratio (OR) von 17,742 (95 %-KI: 2,074; 173,00) fast identisch, verglichen mit dem alten Datenschnitt (OR [95 %-KI]: 16,833 [1,946; 163,23]). Das neu berechnete RR des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und Brigatinib ist mit 1,211 (95 %-KI: 0,347; 4,226) geringfügig über dem RR des indirekten Vergleichs des Dossiers (RR [95 %-KI]: 1,197 [0,342; 4,186]). Die Ergebnisse der guten intrakraniellen Wirksamkeit von Lorlatinib werden dadurch bestätigt, vor allem die Rate an Patienten unter Lorlatinib, die ein vollständiges Ansprechen erreichen, liegt deutlich über den Raten, die unter Crizotinib oder Brigatinib erreicht werden.</p> <p><u><i>Krankheitsbedingte Symptome – EORTC QLQ-C30</i></u></p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	<p>Die Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsbedingte Symptome in der Studie CROWN, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, finden sich im Anhang.</p> <p>Tabelle 7. Ergebnisse für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Indirekter Vergleich</p> <table border="1" data-bbox="315 743 1104 1382"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 743 656 820">Population ITT-PRO-Analyseset</th> <th colspan="2" data-bbox="656 743 1104 820">Indirekter Vergleich Lorlatinib vs. Brigatinib</th> </tr> <tr> <th data-bbox="315 820 656 911">EORTC QLQ-C30 Symptomskala</th> <th data-bbox="656 820 920 911">HR [95 %-KI]</th> <th data-bbox="920 820 1104 911">p-Wert<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 911 1104 991"><b>Endpunkt: krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 991 656 1038">Fatigue</td> <td data-bbox="656 991 920 1038">1,279 [0,812; 2,014]</td> <td data-bbox="920 991 1104 1038">0,288</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1038 656 1086">Übelkeit/ Erbrechen</td> <td data-bbox="656 1038 920 1086">0,442 [0,269; 0,725]</td> <td data-bbox="920 1038 1104 1086">&lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1086 656 1134">Schmerzen</td> <td data-bbox="656 1086 920 1134">1,409 [0,893; 2,223]</td> <td data-bbox="920 1086 1104 1134">0,141</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1134 656 1182">Dyspnoe</td> <td data-bbox="656 1134 920 1182">1,144 [0,681; 1,922]</td> <td data-bbox="920 1134 1104 1182">0,612</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1182 656 1230">Schlaflosigkeit</td> <td data-bbox="656 1182 920 1230">0,674 [0,381; 1,191]</td> <td data-bbox="920 1182 1104 1230">0,174</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1230 656 1278">Appetitlosigkeit</td> <td data-bbox="656 1230 920 1278">0,381 [0,216; 0,670]</td> <td data-bbox="920 1230 1104 1278">&lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1278 656 1326">Obstipation</td> <td data-bbox="656 1278 920 1326">1,333 [0,844; 2,105]</td> <td data-bbox="920 1278 1104 1326">0,218</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1326 656 1382">Diarrhoe</td> <td data-bbox="656 1326 920 1382">0,365 [0,238; 0,560]</td> <td data-bbox="920 1326 1104 1382">&lt; 0,001</td> </tr> </tbody> </table>	Population ITT-PRO-Analyseset	Indirekter Vergleich Lorlatinib vs. Brigatinib		EORTC QLQ-C30 Symptomskala	HR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>	<b>Endpunkt: krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</b>			Fatigue	1,279 [0,812; 2,014]	0,288	Übelkeit/ Erbrechen	0,442 [0,269; 0,725]	< 0,001	Schmerzen	1,409 [0,893; 2,223]	0,141	Dyspnoe	1,144 [0,681; 1,922]	0,612	Schlaflosigkeit	0,674 [0,381; 1,191]	0,174	Appetitlosigkeit	0,381 [0,216; 0,670]	< 0,001	Obstipation	1,333 [0,844; 2,105]	0,218	Diarrhoe	0,365 [0,238; 0,560]	< 0,001	
Population ITT-PRO-Analyseset	Indirekter Vergleich Lorlatinib vs. Brigatinib																																		
EORTC QLQ-C30 Symptomskala	HR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>																																	
<b>Endpunkt: krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</b>																																			
Fatigue	1,279 [0,812; 2,014]	0,288																																	
Übelkeit/ Erbrechen	0,442 [0,269; 0,725]	< 0,001																																	
Schmerzen	1,409 [0,893; 2,223]	0,141																																	
Dyspnoe	1,144 [0,681; 1,922]	0,612																																	
Schlaflosigkeit	0,674 [0,381; 1,191]	0,174																																	
Appetitlosigkeit	0,381 [0,216; 0,670]	< 0,001																																	
Obstipation	1,333 [0,844; 2,105]	0,218																																	
Diarrhoe	0,365 [0,238; 0,560]	< 0,001																																	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="315 456 1106 834"> <tr> <td data-bbox="315 456 658 504">Finanzielle Schwierigkeiten</td> <td data-bbox="658 456 922 504">1,188 [0,627; 2,249]</td> <td data-bbox="922 456 1106 504">0,598</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 504 1106 834"> <p>Quellen: Tabelle 1006.2.3003.10 bis 1006.2.3003.18 in (47); (45)</p> <p>a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 des Nutzendossiers Modul 4 A (47) beschrieben, ermittelt.</p> <p>n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ITT: <i>Intention To Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (<i>Not Applicable</i>); NB: nicht berichtet; PRO: patientenberichtete Endpunkte (<i>Patient Reported Outcome</i>); QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (<i>Quality of Life Questionnaire C-30</i>); vs.: versus</p> </td> </tr> </table> <p data-bbox="286 879 1256 1340">Für die Zeit bis zur Verschlechterung krankheitsbedingter Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 bestätigen die Ergebnisse des neuen Datenschnitts der CROWN-Studie größtenteils die Ergebnisse des indirekten Vergleichs des Dossiers. Die Effektrichtungen in beiden Studien werden bei allen Skalen des Fragebogens beibehalten. In der Skala Schlaflosigkeit liegt in der CROWN-Studie nun ein statistisch signifikanter Vorteil von Lorlatinib gegenüber Crizotinib vor, der jedoch keinen Einfluss beim indirekten Vergleich zwischen Lorlatinib und Brigatinib hat. Die Ergebnisse des im Modul 4 präsentierten indirekten Vergleichs mit beiden alten Datenschnitten werden demnach auch mit den neuen Daten der CROWN-Studie bestätigt und es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Lorlatinib in den Skalen Übelkeit/Erbrechen, Appetitlosigkeit und Diarrhoe vor.</p>	Finanzielle Schwierigkeiten	1,188 [0,627; 2,249]	0,598	<p>Quellen: Tabelle 1006.2.3003.10 bis 1006.2.3003.18 in (47); (45)</p> <p>a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 des Nutzendossiers Modul 4 A (47) beschrieben, ermittelt.</p> <p>n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ITT: <i>Intention To Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (<i>Not Applicable</i>); NB: nicht berichtet; PRO: patientenberichtete Endpunkte (<i>Patient Reported Outcome</i>); QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (<i>Quality of Life Questionnaire C-30</i>); vs.: versus</p>			
Finanzielle Schwierigkeiten	1,188 [0,627; 2,249]	0,598						
<p>Quellen: Tabelle 1006.2.3003.10 bis 1006.2.3003.18 in (47); (45)</p> <p>a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 des Nutzendossiers Modul 4 A (47) beschrieben, ermittelt.</p> <p>n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ITT: <i>Intention To Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (<i>Not Applicable</i>); NB: nicht berichtet; PRO: patientenberichtete Endpunkte (<i>Patient Reported Outcome</i>); QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (<i>Quality of Life Questionnaire C-30</i>); vs.: versus</p>								

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<p><u>Lungenkrebspezifische Symptome – EORTC QLQ-LC13</u></p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt lungenkrebspezifische Symptome in der Studie CROWN, gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13, finden sich im Anhang.</p> <p>Tabelle 8. Ergebnisse für den Endpunkt lungenkrebspezifische Symptome gemäß EORTC QLQ-LC13 - indirekter Vergleich</p> <table border="1" data-bbox="315 858 1104 1398"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 858 656 935">Population ITT-PRO-Analyseset</th> <th colspan="2" data-bbox="656 858 1104 935">Indirekter Vergleich Lorlatinib vs. Brigatinib</th> </tr> <tr> <th data-bbox="315 935 656 1027">EORTC QLQ-C13 Symptomskala</th> <th data-bbox="656 935 920 1027">HR [95 %-KI]</th> <th data-bbox="920 935 1104 1027">p-Wert<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 1027 1104 1104"><b>Endpunkt: lungenkrebspezifische Symptome gemäß EORTC QLQ-LC13: Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1104 656 1155">Dyspnoe</td> <td data-bbox="656 1104 920 1155">2,086 [1,154; 3,770]</td> <td data-bbox="920 1104 1104 1155"><b>0,015</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1155 656 1206">Schmerzen (Brust)</td> <td data-bbox="656 1155 920 1206">1,327 [0,666; 2,647]</td> <td data-bbox="920 1155 1104 1206">0,421</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1206 656 1257">Schmerzen (Arm/ Schulter)</td> <td data-bbox="656 1206 920 1257">2,588 [1,317; 5,088]</td> <td data-bbox="920 1206 1104 1257"><b>0,006</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1257 656 1308">Schmerzen (andere)</td> <td data-bbox="656 1257 920 1308">1,092 [0,602; 1,982]</td> <td data-bbox="920 1257 1104 1308">0,772</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1308 656 1359">Husten</td> <td data-bbox="656 1308 920 1359">0,742 [0,374; 1,473]</td> <td data-bbox="920 1308 1104 1359">0,394</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1359 656 1398">Hämoptoe</td> <td data-bbox="656 1359 920 1398">0,686 [0,182; 2,587]</td> <td data-bbox="920 1359 1104 1398">0,578</td> </tr> </tbody> </table>	Population ITT-PRO-Analyseset	Indirekter Vergleich Lorlatinib vs. Brigatinib		EORTC QLQ-C13 Symptomskala	HR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>	<b>Endpunkt: lungenkrebspezifische Symptome gemäß EORTC QLQ-LC13: Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</b>			Dyspnoe	2,086 [1,154; 3,770]	<b>0,015</b>	Schmerzen (Brust)	1,327 [0,666; 2,647]	0,421	Schmerzen (Arm/ Schulter)	2,588 [1,317; 5,088]	<b>0,006</b>	Schmerzen (andere)	1,092 [0,602; 1,982]	0,772	Husten	0,742 [0,374; 1,473]	0,394	Hämoptoe	0,686 [0,182; 2,587]	0,578	
Population ITT-PRO-Analyseset	Indirekter Vergleich Lorlatinib vs. Brigatinib																												
EORTC QLQ-C13 Symptomskala	HR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>																											
<b>Endpunkt: lungenkrebspezifische Symptome gemäß EORTC QLQ-LC13: Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</b>																													
Dyspnoe	2,086 [1,154; 3,770]	<b>0,015</b>																											
Schmerzen (Brust)	1,327 [0,666; 2,647]	0,421																											
Schmerzen (Arm/ Schulter)	2,588 [1,317; 5,088]	<b>0,006</b>																											
Schmerzen (andere)	1,092 [0,602; 1,982]	0,772																											
Husten	0,742 [0,374; 1,473]	0,394																											
Hämoptoe	0,686 [0,182; 2,587]	0,578																											

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1" data-bbox="315 459 1104 715"> <tr> <td>Alopezie</td> <td>1,483 [0,724; 3,038]</td> <td>0,282</td> </tr> <tr> <td>Dysphagie</td> <td>0,678 [0,347; 1,324]</td> <td>0,255</td> </tr> <tr> <td>Mundschmerzen</td> <td>0,789 [0,419; 1,487]</td> <td>0,464</td> </tr> <tr> <td>periphere Neuropathie</td> <td>2,042 [1,131; 3,686]</td> <td><b>0,018</b></td> </tr> </table> <p data-bbox="315 722 1104 1042">                     Quellen: Tabelle 1006.2.3003.19 bis 1006.2.3003.28 in (47); (45)                      a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 des Nutzendossiers Modul 4 A (47) beschrieben, ermittelt.                      n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe                      EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (Not Applicable); NB: nicht berichtet; PRO: patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcome); QLQ-LC13: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13); vs.: versus                 </p> <p data-bbox="286 1050 1254 1340">                     Für die Zeit bis zur Verschlechterung lungenkrebspezifischer Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13 bestätigen die Ergebnisse des neuen Datenschnitts der CROWN-Studie die Ergebnisse des indirekten Vergleichs des Dossiers. Die Effektrichtungen in beiden Studien werden bei allen Skalen des Fragebogens beibehalten. Die Ergebnisse des in Modul 4 präsentierten indirekten Vergleichs mit beiden alten Datenschnitten werden demnach auch mit den neuen Daten der CROWN-Studie bestätigt und                 </p>	Alopezie	1,483 [0,724; 3,038]	0,282	Dysphagie	0,678 [0,347; 1,324]	0,255	Mundschmerzen	0,789 [0,419; 1,487]	0,464	periphere Neuropathie	2,042 [1,131; 3,686]	<b>0,018</b>	
Alopezie	1,483 [0,724; 3,038]	0,282												
Dysphagie	0,678 [0,347; 1,324]	0,255												
Mundschmerzen	0,789 [0,419; 1,487]	0,464												
periphere Neuropathie	2,042 [1,131; 3,686]	<b>0,018</b>												

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Brigatinib in den Skalen Dyspnoe, Schmerzen (Arm/Schulter) und periphere Neuropathie vor.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30</u></p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie CROWN, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, finden sich im Anhang.</p> <p>Tabelle 9. Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Indirekter Vergleich</p> <table border="1" data-bbox="315 978 1115 1364"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 978 620 1054">Population: ITT-PRO-Analyseset</th> <th colspan="2" data-bbox="620 978 1115 1054">Indirekter Vergleich</th> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1054 620 1102"></td> <th colspan="2" data-bbox="620 1054 1115 1102">Lorlatinib vs. Brigatinib</th> </tr> <tr> <th data-bbox="315 1102 620 1198">EORTC QLQ-C30 Skala</th> <th data-bbox="620 1102 898 1198">HR<sup>a</sup> [95 %-KI]</th> <th data-bbox="898 1102 1115 1198">p-Wert<sup>a</sup></th> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 1198 1115 1294"><b>Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1294 620 1364">Globaler Gesundheitsstatus</td> <td data-bbox="620 1294 898 1364">1,313 [0,802; 2,149]</td> <td data-bbox="898 1294 1115 1364">0,279</td> </tr> </thead> </table>	Population: ITT-PRO-Analyseset	Indirekter Vergleich			Lorlatinib vs. Brigatinib		EORTC QLQ-C30 Skala	HR <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>	<b>Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung</b>			Globaler Gesundheitsstatus	1,313 [0,802; 2,149]	0,279	
Population: ITT-PRO-Analyseset	Indirekter Vergleich																
	Lorlatinib vs. Brigatinib																
EORTC QLQ-C30 Skala	HR <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>															
<b>Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung</b>																	
Globaler Gesundheitsstatus	1,313 [0,802; 2,149]	0,279															



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<table border="1" data-bbox="315 456 1115 687"> <tr> <td>Körperliche Funktion</td> <td>1,107 [0,668; 1,835]</td> <td>0,692</td> </tr> <tr> <td>Rollenfunktion</td> <td>1,131 [0,715; 1,789]</td> <td>0,599</td> </tr> <tr> <td>Emotionale Funktion</td> <td>1,318 [0,768; 2,262]</td> <td>0,317</td> </tr> <tr> <td>Kognitive Funktion</td> <td>1,585 [1,031; 2,438]</td> <td><b>0,036</b></td> </tr> <tr> <td>Soziale Funktion</td> <td>2,147 [1,317; 3,502]</td> <td><b>0,002</b></td> </tr> </table> <p data-bbox="315 699 1115 994">                     Quellen: Tabellen 1006.2.3003.4 bis 1006.2.3003.9 in (72); (45)                      A: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 des Nutzendossiers Modul 4 A (47) beschrieben, ermittelt.                      n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe                      EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: <i>Intention To Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berichtet; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (<i>Patient Reported Outcome</i>); QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (<i>Quality of Life Questionnaire C-30</i>); vs.: versus                 </p> <p data-bbox="286 1050 1256 1342">                     Für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 bestätigen die Ergebnisse der neuen Datenschnitte ebenfalls die Ergebnisse des indirekten Vergleichs mit den alten Datenschnitten. Die Effektrichtungen in beiden Studien werden bei allen Skalen des Fragebogens beibehalten, sodass auch die Effektrichtungen der Ergebnisse des indirekten Vergleichs mit den im Dossier dargestellten Ergebnisse übereinstimmen.                 </p>	Körperliche Funktion	1,107 [0,668; 1,835]	0,692	Rollenfunktion	1,131 [0,715; 1,789]	0,599	Emotionale Funktion	1,318 [0,768; 2,262]	0,317	Kognitive Funktion	1,585 [1,031; 2,438]	<b>0,036</b>	Soziale Funktion	2,147 [1,317; 3,502]	<b>0,002</b>	
Körperliche Funktion	1,107 [0,668; 1,835]	0,692															
Rollenfunktion	1,131 [0,715; 1,789]	0,599															
Emotionale Funktion	1,318 [0,768; 2,262]	0,317															
Kognitive Funktion	1,585 [1,031; 2,438]	<b>0,036</b>															
Soziale Funktion	2,147 [1,317; 3,502]	<b>0,002</b>															

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>An dieser Stelle weist Pfizer darauf hin, dass in der Tabelle 4-83 im Modul 4 des Dossiers für die kognitive Funktion das 95 %-KI sowie der p-Wert falsch übertragen wurden. Anstelle der dargestellten HR (95 %-KI) von 1,645 (0,632; 4,282, p-Wert 0,308) müsste es lauten: 1,645 (1,068; 2,535, p-Wert 0,024).</p> <p><u>Verträglichkeit</u></p> <p>Die Ergebnisse für die Verträglichkeitsendpunkte mit dem neuen Datenschnitt der CROWN-Studie finden sich im Anhang.</p> <p>Tabelle 10. Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) – indirekter Vergleich</p> <table border="1" data-bbox="315 1066 1128 1361"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Indirekter Vergleich</th> </tr> <tr> <th></th> <th colspan="2">Lorlatinib vs. Brigatinib</th> </tr> <tr> <th>Safety Analyseset</th> <th>HR<sup>a</sup> [95 %-KI]</th> <th>p-Wert<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Endpunkt Verträglichkeit</b></td> </tr> <tr> <td><b>UE</b></td> <td>1,378 [0,974; 1,948]</td> <td>0,070</td> </tr> </tbody> </table>		Indirekter Vergleich			Lorlatinib vs. Brigatinib		Safety Analyseset	HR <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>	<b>Endpunkt Verträglichkeit</b>			<b>UE</b>	1,378 [0,974; 1,948]	0,070	
	Indirekter Vergleich																
	Lorlatinib vs. Brigatinib																
Safety Analyseset	HR <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>															
<b>Endpunkt Verträglichkeit</b>																	
<b>UE</b>	1,378 [0,974; 1,948]	0,070															

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="315 459 658 531"><b>SUE</b></td> <td data-bbox="658 459 904 531">1,104 [0,620; 1,966]</td> <td data-bbox="904 459 1128 531">0,738</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 531 658 608"><b>UE mit CTCAE-Grad &lt; 3</b></td> <td data-bbox="658 531 904 608">1,353 [0,959; 1,909]</td> <td data-bbox="904 531 1128 608">0,085</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 608 658 684"><b>UE mit CTCAE-Grad ≥ 3</b></td> <td data-bbox="658 608 904 684">1,006 [0,673; 1,504]</td> <td data-bbox="904 608 1128 684">0,975</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 684 658 761"><b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b></td> <td data-bbox="658 684 904 761">0,433 [0,145; 1,290]</td> <td data-bbox="904 684 1128 761">0,133</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 761 1128 1090"> <p>Quelle: Tabellen 1006.2.2001.1, 1006.2.2001.3, 1006.2.2001.5, 1006.2.2001.7 und 1006.2.2001.9 in (73); (45)</p> <p>a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 des Nutzendossiers Modul 4 A (47) beschrieben, ermittelt.</p> <p>n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE Grad &lt; 3: Leichte bis moderate UE; CTCAE Grad ≥ 3: Schwere UE; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berichtet; SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se) vs.: versus</p> </td> </tr> </table>	<b>SUE</b>	1,104 [0,620; 1,966]	0,738	<b>UE mit CTCAE-Grad &lt; 3</b>	1,353 [0,959; 1,909]	0,085	<b>UE mit CTCAE-Grad ≥ 3</b>	1,006 [0,673; 1,504]	0,975	<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>	0,433 [0,145; 1,290]	0,133	<p>Quelle: Tabellen 1006.2.2001.1, 1006.2.2001.3, 1006.2.2001.5, 1006.2.2001.7 und 1006.2.2001.9 in (73); (45)</p> <p>a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 des Nutzendossiers Modul 4 A (47) beschrieben, ermittelt.</p> <p>n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE Grad &lt; 3: Leichte bis moderate UE; CTCAE Grad ≥ 3: Schwere UE; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berichtet; SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se) vs.: versus</p>			
<b>SUE</b>	1,104 [0,620; 1,966]	0,738															
<b>UE mit CTCAE-Grad &lt; 3</b>	1,353 [0,959; 1,909]	0,085															
<b>UE mit CTCAE-Grad ≥ 3</b>	1,006 [0,673; 1,504]	0,975															
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>	0,433 [0,145; 1,290]	0,133															
<p>Quelle: Tabellen 1006.2.2001.1, 1006.2.2001.3, 1006.2.2001.5, 1006.2.2001.7 und 1006.2.2001.9 in (73); (45)</p> <p>a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 des Nutzendossiers Modul 4 A (47) beschrieben, ermittelt.</p> <p>n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE Grad &lt; 3: Leichte bis moderate UE; CTCAE Grad ≥ 3: Schwere UE; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berichtet; SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se) vs.: versus</p>																	

Tabelle 11. Ergebnisse für Häufige UE (Inzidenz  $\geq 10$  Patienten in mindestens einem Studienarm einer Studie) nach SOC und PT – indirekter Vergleich (Safety-Analyseset)

CROWN		ALTA-1L		Indirekter Vergleich	
Lorlatinib	Crizotinib	Brigatinib	Crizotinib	Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>					
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>					
43/149 (28,9)	34/142 (23,9)	14/136 (10,3)	18/137 (13,1)	1,264 [0,545; 2,930]	0,585
<b>Anämie (PT)</b>					
33/149 (22,1)	13/142 (9,2)	10/136 (7,4)	9/137 (6,6)	1,804 [0,592; 5,497]	0,3000
<b>Neutropenie (PT)</b>					
10/149 (6,7)	21/142 (14,8)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA
<b>Herzerkrankungen (SOC)</b>					
<b>Herzerkrankungen (SOC)</b>					
35/149 (23,5)	42/142 (29,6)	30/136 (22,1)	44/137 (32,1)	0,948 [0,487; 1,847]	0,876
<b>Bradykardie (PT)</b>					
3/149 (2,0)	20/142 (14,1)	11/136 (8,1)	21/137 (15,3)	0,154 [0,036; 0,668]	<b>0,012</b>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																														
	<table border="1"> <tr> <td colspan="6"><b>Sinusbradykardie (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>6/149 (4,0)</td> <td>16/142 (11,3)</td> <td>8/136 (5,9)</td> <td>11/137 (8,0)</td> <td>0,331 [0,086; 1,272]</td> <td>0,108</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td>21/149 (14,1)</td> <td>3/142 (2,1)</td> <td>6/136 (4,4)</td> <td>12/137 (8,8)</td> <td>11,557 [2,374; 56,254]</td> <td><b>0,002</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Tinnitus (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>11/149 (7,4)</td> <td>1/142 (0,7)</td> <td>NB</td> <td>NB</td> <td>NA [NA; NA]</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Augenerkrankungen (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Augenerkrankungen (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td>40/149 (26,8)</td> <td>64/142 (45,1)</td> <td>22/136 (16,2)</td> <td>75/137 (54,7)</td> <td>2,00 [1,054; 3,794]</td> <td>0,034</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Photopsie (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>1/149 (0,7)</td> <td>24/142 (16,9)</td> <td>1/136 (0,7)</td> <td>28/137 (20,4)</td> <td>1,104<sup>b</sup> [0,067; 18,252]</td> <td>0,945<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Sehen verschwommen (PT)</b></td> </tr> </table>	<b>Sinusbradykardie (PT)</b>						6/149 (4,0)	16/142 (11,3)	8/136 (5,9)	11/137 (8,0)	0,331 [0,086; 1,272]	0,108	<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)</b>						<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)</b>						21/149 (14,1)	3/142 (2,1)	6/136 (4,4)	12/137 (8,8)	11,557 [2,374; 56,254]	<b>0,002</b>	<b>Tinnitus (PT)</b>						11/149 (7,4)	1/142 (0,7)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA	<b>Augenerkrankungen (SOC)</b>						<b>Augenerkrankungen (SOC)</b>						40/149 (26,8)	64/142 (45,1)	22/136 (16,2)	75/137 (54,7)	2,00 [1,054; 3,794]	0,034	<b>Photopsie (PT)</b>						1/149 (0,7)	24/142 (16,9)	1/136 (0,7)	28/137 (20,4)	1,104 <sup>b</sup> [0,067; 18,252]	0,945 <sup>b</sup>	<b>Sehen verschwommen (PT)</b>						
<b>Sinusbradykardie (PT)</b>																																																																																
6/149 (4,0)	16/142 (11,3)	8/136 (5,9)	11/137 (8,0)	0,331 [0,086; 1,272]	0,108																																																																											
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)</b>																																																																																
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)</b>																																																																																
21/149 (14,1)	3/142 (2,1)	6/136 (4,4)	12/137 (8,8)	11,557 [2,374; 56,254]	<b>0,002</b>																																																																											
<b>Tinnitus (PT)</b>																																																																																
11/149 (7,4)	1/142 (0,7)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA																																																																											
<b>Augenerkrankungen (SOC)</b>																																																																																
<b>Augenerkrankungen (SOC)</b>																																																																																
40/149 (26,8)	64/142 (45,1)	22/136 (16,2)	75/137 (54,7)	2,00 [1,054; 3,794]	0,034																																																																											
<b>Photopsie (PT)</b>																																																																																
1/149 (0,7)	24/142 (16,9)	1/136 (0,7)	28/137 (20,4)	1,104 <sup>b</sup> [0,067; 18,252]	0,945 <sup>b</sup>																																																																											
<b>Sehen verschwommen (PT)</b>																																																																																

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							
	11/149 (7,4)	4/142 (2,8)	7/136 (5,1)	13/137 (9,5)	4,139 [0,952; 18,000]	0,058		
	<b>Sehverschlechterung (PT)</b>							
	10/149 (6,7)	16/142 (11,3)	0/136 (0,0)	23/137 (16,8)	27,792 <sup>b</sup> [1,542; 500,948]	<b>0,024<sup>b</sup></b>		
	<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>							
	<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>							
	100/149 (67,1)	119/142 (83,8)	104/136 (76,5)	121/137 (88,3)	0,774 [0,522; 1,147]	0,202		
	<b>Abdominalschmerz (PT)</b>							
	7/149 (4,7)	11/142 (7,7)	18/136 (13,2)	20/137 (14,6)	0,629 [0,200; 1,980]	0,428		
	<b>Obstipation (PT)</b>							
	29/149 (19,5)	42/142 (29,6)	25/136 (18,4)	57/137 (41,6)	1,454 [0,739; 2,861]	0,278		
	<b>Diarrhoe (PT)</b>							
	33/149 (22,1)	75/142 (52,8)	71/136 (52,2)	77/137 (56,2)	0,318 [0,184; 0,547]	<b>&lt; 0,001</b>		

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																														
	<table border="1"> <tr> <td colspan="6"><b>Flatulenz (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>11/149 (7,4)</td> <td>3/142 (2,1)</td> <td>NB</td> <td>NB</td> <td>NA [NA; NA]</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Übelkeit (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>23/149 (15,4)</td> <td>75/142 (52,8)</td> <td>41/136 (30,1)</td> <td>80/137 (58,4)</td> <td>0,492 [0,267; 0,907]</td> <td><b>0,023</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Erbrechen (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>20/149 (13,4)</td> <td>56/142 (39,4)</td> <td>28/136 (20,6)</td> <td>60/137 (43,8)</td> <td>0,616 [0,309; 1,229]</td> <td>0,169</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Schmerzen Oberbauch (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>5/149 (3,4)</td> <td>9/142 (6,3)</td> <td>8/136 (5,9)</td> <td>24/137 (17,5)</td> <td>0,963 [0,240; 3,863]</td> <td>0,958</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Dyspepsie (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>6/149 (4,0)</td> <td>8/142 (5,6)</td> <td>11/136 (8,1)</td> <td>22/137 (16,1)</td> <td>0,878 [0,222; 3,468]</td> <td>0,852</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Dysphagie (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>3/149 (2,0)</td> <td>6/142 (4,2)</td> <td>3/136 (2,2)</td> <td>12/137 (8,8)</td> <td>0,769 [0,096; 6,186]</td> <td>0,805</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Gastrooesophageale Refluxerkrankung (PT)</b></td> </tr> </table>	<b>Flatulenz (PT)</b>						11/149 (7,4)	3/142 (2,1)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA	<b>Übelkeit (PT)</b>						23/149 (15,4)	75/142 (52,8)	41/136 (30,1)	80/137 (58,4)	0,492 [0,267; 0,907]	<b>0,023</b>	<b>Erbrechen (PT)</b>						20/149 (13,4)	56/142 (39,4)	28/136 (20,6)	60/137 (43,8)	0,616 [0,309; 1,229]	0,169	<b>Schmerzen Oberbauch (PT)</b>						5/149 (3,4)	9/142 (6,3)	8/136 (5,9)	24/137 (17,5)	0,963 [0,240; 3,863]	0,958	<b>Dyspepsie (PT)</b>						6/149 (4,0)	8/142 (5,6)	11/136 (8,1)	22/137 (16,1)	0,878 [0,222; 3,468]	0,852	<b>Dysphagie (PT)</b>						3/149 (2,0)	6/142 (4,2)	3/136 (2,2)	12/137 (8,8)	0,769 [0,096; 6,186]	0,805	<b>Gastrooesophageale Refluxerkrankung (PT)</b>						
<b>Flatulenz (PT)</b>																																																																																
11/149 (7,4)	3/142 (2,1)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA																																																																											
<b>Übelkeit (PT)</b>																																																																																
23/149 (15,4)	75/142 (52,8)	41/136 (30,1)	80/137 (58,4)	0,492 [0,267; 0,907]	<b>0,023</b>																																																																											
<b>Erbrechen (PT)</b>																																																																																
20/149 (13,4)	56/142 (39,4)	28/136 (20,6)	60/137 (43,8)	0,616 [0,309; 1,229]	0,169																																																																											
<b>Schmerzen Oberbauch (PT)</b>																																																																																
5/149 (3,4)	9/142 (6,3)	8/136 (5,9)	24/137 (17,5)	0,963 [0,240; 3,863]	0,958																																																																											
<b>Dyspepsie (PT)</b>																																																																																
6/149 (4,0)	8/142 (5,6)	11/136 (8,1)	22/137 (16,1)	0,878 [0,222; 3,468]	0,852																																																																											
<b>Dysphagie (PT)</b>																																																																																
3/149 (2,0)	6/142 (4,2)	3/136 (2,2)	12/137 (8,8)	0,769 [0,096; 6,186]	0,805																																																																											
<b>Gastrooesophageale Refluxerkrankung (PT)</b>																																																																																

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							
	11/149 (7,4)	6/142 (4,2)	1/136 (0,7)	15/137 (10,9)	17,933 [1,974; 162,953]	<b>0,010</b>		
	<b>Stomatitis (PT)</b>							
	5/149 (3,4)	3/142 (2,1)	11/136 (8,1)	9/137 (6,6)	0,492 [0,267; 0,907]	<b>0,023</b>		
	<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>							
	<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>							
	117/149 (78,5)	97/142 (68,3)	78/136 (57,4)	104/137 (75,9)	1,775 [1,188; 2,653]	<b>0,005</b>		
	<b>Asthenie (PT)</b>							
	26/149 (17,4)	26/142 (18,3)	21/136 (15,4)	26/137 (19,0)	0,846 [0,376; 1,903]	0,686		
	<b>Brustkorbschmerz (PT)</b>							
	17/149 (11,4)	20/142 (14,1)	10/136 (7,4)	11/137 (8,0)	0,776 [0,265; 2,270]	0,643		
	<b>Ermüdung (PT)</b>							
	14/149 (9,4)	25/142 (17,6)	26/136 (19,1)	31/137 (22,6)	0,546 [0,234; 1,274]	0,161		



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																				
	<table border="1"> <tr> <td colspan="6"><b>Ödem (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>17/149 (11,4)</td> <td>13/142 (9,2)</td> <td>NB</td> <td>NB</td> <td>NA [NA; NA]</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Ödem peripher (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>66/149 (44,3)</td> <td>47/142 (33,1)</td> <td>9/136 (6,6)</td> <td>61/137 (44,5)</td> <td>13,4 [5,832; 30,789]</td> <td>&lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Fieber (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>28/149 (18,8)</td> <td>18/142 (12,7)</td> <td>20/136 (14,7)</td> <td>21/137 (15,3)</td> <td>1,106 [0,464; 2,636]</td> <td>0,819</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td>5/149 (3,4)</td> <td>11/142 (7,7)</td> <td>NB</td> <td>NB</td> <td>NA [NA; NA]</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td>82/149 (55,0)</td> <td>70/142 (49,3)</td> <td>68/136 (50,0)</td> <td>69/137 (50,4)</td> <td>0,801 [0,498; 1,288]</td> <td>0,360</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Bronchitis (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>11/149 (7,4)</td> <td>3/142 (2,1)</td> <td>NB</td> <td>NB</td> <td>NA [NA; NA]</td> <td>NA</td> </tr> </table>	<b>Ödem (PT)</b>						17/149 (11,4)	13/142 (9,2)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA	<b>Ödem peripher (PT)</b>						66/149 (44,3)	47/142 (33,1)	9/136 (6,6)	61/137 (44,5)	13,4 [5,832; 30,789]	< 0,0001	<b>Fieber (PT)</b>						28/149 (18,8)	18/142 (12,7)	20/136 (14,7)	21/137 (15,3)	1,106 [0,464; 2,636]	0,819	<b>Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)</b>						<b>Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)</b>						5/149 (3,4)	11/142 (7,7)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA	<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>						<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>						82/149 (55,0)	70/142 (49,3)	68/136 (50,0)	69/137 (50,4)	0,801 [0,498; 1,288]	0,360	<b>Bronchitis (PT)</b>						11/149 (7,4)	3/142 (2,1)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA	
<b>Ödem (PT)</b>																																																																																						
17/149 (11,4)	13/142 (9,2)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA																																																																																	
<b>Ödem peripher (PT)</b>																																																																																						
66/149 (44,3)	47/142 (33,1)	9/136 (6,6)	61/137 (44,5)	13,4 [5,832; 30,789]	< 0,0001																																																																																	
<b>Fieber (PT)</b>																																																																																						
28/149 (18,8)	18/142 (12,7)	20/136 (14,7)	21/137 (15,3)	1,106 [0,464; 2,636]	0,819																																																																																	
<b>Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)</b>																																																																																						
<b>Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)</b>																																																																																						
5/149 (3,4)	11/142 (7,7)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA																																																																																	
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>																																																																																						
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>																																																																																						
82/149 (55,0)	70/142 (49,3)	68/136 (50,0)	69/137 (50,4)	0,801 [0,498; 1,288]	0,360																																																																																	
<b>Bronchitis (PT)</b>																																																																																						
11/149 (7,4)	3/142 (2,1)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA																																																																																	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6"><b>Nasopharyngitis (PT)</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8/149 (5,4)</td> <td>10/142 (7,0)</td> <td>11/136 (8,1)</td> <td>15/137 (10,9)</td> <td>0,804 [0,233; 2,780]</td> <td>0,731</td> </tr> <tr> <th colspan="6"><b>Pneumonie (PT)</b></th> </tr> <tr> <td>13/149 (8,7)</td> <td>13/142 (9,2)</td> <td>10/136 (7,4)</td> <td>7/137 (5,1)</td> <td>0,473 [0,135; 1,658]</td> <td>0,242</td> </tr> <tr> <th colspan="6"><b>Atemwegsinfektion (PT)</b></th> </tr> <tr> <td>13/149 (8,7)</td> <td>6/142 (4,2)</td> <td>NB</td> <td>NB</td> <td>NA [NA; NA]</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <th colspan="6"><b>Infektion der oberen Atemwege (PT)</b></th> </tr> <tr> <td>17/149 (11,4)</td> <td>11/142 (7,7)</td> <td>16/136 (11,8)</td> <td>13/137 (9,5)</td> <td>0,905 [0,311; 2,635]</td> <td>0,855</td> </tr> <tr> <th colspan="6"><b>Harnwegsinfektion (PT)</b></th> </tr> <tr> <td>12/149 (8,1)</td> <td>12/142 (8,5)</td> <td>8/136 (5,9)</td> <td>12/137 (8,8)</td> <td>0,784 [0,228; 2,698]</td> <td>0,700</td> </tr> <tr> <th colspan="6"><b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b></th> </tr> <tr> <th colspan="6"><b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b></th> </tr> </tbody> </table>	<b>Nasopharyngitis (PT)</b>						8/149 (5,4)	10/142 (7,0)	11/136 (8,1)	15/137 (10,9)	0,804 [0,233; 2,780]	0,731	<b>Pneumonie (PT)</b>						13/149 (8,7)	13/142 (9,2)	10/136 (7,4)	7/137 (5,1)	0,473 [0,135; 1,658]	0,242	<b>Atemwegsinfektion (PT)</b>						13/149 (8,7)	6/142 (4,2)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA	<b>Infektion der oberen Atemwege (PT)</b>						17/149 (11,4)	11/142 (7,7)	16/136 (11,8)	13/137 (9,5)	0,905 [0,311; 2,635]	0,855	<b>Harnwegsinfektion (PT)</b>						12/149 (8,1)	12/142 (8,5)	8/136 (5,9)	12/137 (8,8)	0,784 [0,228; 2,698]	0,700	<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>						<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>						
<b>Nasopharyngitis (PT)</b>																																																																										
8/149 (5,4)	10/142 (7,0)	11/136 (8,1)	15/137 (10,9)	0,804 [0,233; 2,780]	0,731																																																																					
<b>Pneumonie (PT)</b>																																																																										
13/149 (8,7)	13/142 (9,2)	10/136 (7,4)	7/137 (5,1)	0,473 [0,135; 1,658]	0,242																																																																					
<b>Atemwegsinfektion (PT)</b>																																																																										
13/149 (8,7)	6/142 (4,2)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA																																																																					
<b>Infektion der oberen Atemwege (PT)</b>																																																																										
17/149 (11,4)	11/142 (7,7)	16/136 (11,8)	13/137 (9,5)	0,905 [0,311; 2,635]	0,855																																																																					
<b>Harnwegsinfektion (PT)</b>																																																																										
12/149 (8,1)	12/142 (8,5)	8/136 (5,9)	12/137 (8,8)	0,784 [0,228; 2,698]	0,700																																																																					
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>																																																																										
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>																																																																										

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							
	22/149 (14,8)	18/142 (12,7)	24/136 (17,6)	18/137 (13,1)	0,563 [0,229; 1,381]	0,210		
	<b>Untersuchungen (SOC)</b>							
	<b>Untersuchungen (SOC)</b>							
	120/149 (80,5)	96/142 (67,6)	96/136 (70,6)	89/137 (65,0)	1,152 [0,775; 1,714]	0,484		
	<b>Alaninaminotransferase erhöht (PT)</b>							
	27/149 (18,1)	49/142 (34,5)	29/136 (21,3)	48/137 (35,0)	0,806 [0,412; 1,573]	0,527		
	<b>Amylase erhöht (PT)</b>							
	15/149 (10,1)	19/142 (13,4)	24/136 (17,6)	12/137 (8,8)	0,272 [0,101; 0,730]	<b>0,010</b>		
	<b>Aspartataminotransferase erhöht (PT)</b>							
	22/149 (14,8)	39/142 (27,5)	35/136 (25,7)	36/137 (26,3)	0,494 [0,244; 0,998]	<b>0,049</b>		
	<b>Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)</b>							
	9/149 (6,0)	17/142 (12,0)	16/136 (11,8)	17/137 (12,4)	0,360 [0,118; 1,099]	<b>0,073</b>		

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6">Cholesterin im Blut erhöht (PT)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>62/149 (41,6)</td> <td>4/142 (2,8)</td> <td>6/136 (4,4)<sup>c</sup> 0/136 (0,0)<sup>d</sup></td> <td>0/137 (0,0)<sup>c</sup> 6/137 (4,4)<sup>d</sup></td> <td>1,128<sup>b</sup> [0,054; 23,375]<sup>b, c</sup> 190,642 [9,200;39 50,297]<sup>b, d</sup></td> <td>0,938<sup>c</sup>  <b>0,001<sup>d</sup></b></td> </tr> <tr> <th colspan="6">Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)</th> </tr> <tr> <td>16/149 (10,7)</td> <td>24/142 (16,9)</td> <td>63/136 (46,3)</td> <td>23/137 (16,8)</td> <td>0,125 [0,055; 0,281]</td> <td><b>&lt; 0,0001</b></td> </tr> <tr> <th colspan="6">Kreatinin im Blut erhöht (PT)</th> </tr> <tr> <td>10/149 (6,7)</td> <td>21/142 (14,8)</td> <td>5/136 (3,7)</td> <td>20/137 (14,6)</td> <td>1,243 [0,357; 4,333]</td> <td>0,732</td> </tr> <tr> <th colspan="6">Laktatdehydrogenase im Blut erhöht (PT)</th> </tr> <tr> <td>5/149 (3,4)</td> <td>15/142 (10,6)</td> <td>NB</td> <td>NB</td> <td>NA [NA; NA]</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <th colspan="6">Triglyceride im Blut erhöht (PT)</th> </tr> <tr> <td>19/149 (12,8)</td> <td>2/142 (1,4)</td> <td>NB</td> <td>NB</td> <td>NA [NA; NA]</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <th colspan="6">Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT)</th> </tr> <tr> <td>23/149 (15,4)</td> <td>22/142 (15,5)</td> <td>2/136 (3,7)</td> <td>3/137 (5,8)</td> <td>1,484<sup>b</sup> [0,233; 9,464]</td> <td>0,677</td> </tr> </tbody> </table>	Cholesterin im Blut erhöht (PT)						62/149 (41,6)	4/142 (2,8)	6/136 (4,4) <sup>c</sup> 0/136 (0,0) <sup>d</sup>	0/137 (0,0) <sup>c</sup> 6/137 (4,4) <sup>d</sup>	1,128 <sup>b</sup> [0,054; 23,375] <sup>b, c</sup> 190,642 [9,200;39 50,297] <sup>b, d</sup>	0,938 <sup>c</sup>  <b>0,001<sup>d</sup></b>	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)						16/149 (10,7)	24/142 (16,9)	63/136 (46,3)	23/137 (16,8)	0,125 [0,055; 0,281]	<b>&lt; 0,0001</b>	Kreatinin im Blut erhöht (PT)						10/149 (6,7)	21/142 (14,8)	5/136 (3,7)	20/137 (14,6)	1,243 [0,357; 4,333]	0,732	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht (PT)						5/149 (3,4)	15/142 (10,6)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA	Triglyceride im Blut erhöht (PT)						19/149 (12,8)	2/142 (1,4)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA	Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT)						23/149 (15,4)	22/142 (15,5)	2/136 (3,7)	3/137 (5,8)	1,484 <sup>b</sup> [0,233; 9,464]	0,677	
Cholesterin im Blut erhöht (PT)																																																																										
62/149 (41,6)	4/142 (2,8)	6/136 (4,4) <sup>c</sup> 0/136 (0,0) <sup>d</sup>	0/137 (0,0) <sup>c</sup> 6/137 (4,4) <sup>d</sup>	1,128 <sup>b</sup> [0,054; 23,375] <sup>b, c</sup> 190,642 [9,200;39 50,297] <sup>b, d</sup>	0,938 <sup>c</sup>  <b>0,001<sup>d</sup></b>																																																																					
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)																																																																										
16/149 (10,7)	24/142 (16,9)	63/136 (46,3)	23/137 (16,8)	0,125 [0,055; 0,281]	<b>&lt; 0,0001</b>																																																																					
Kreatinin im Blut erhöht (PT)																																																																										
10/149 (6,7)	21/142 (14,8)	5/136 (3,7)	20/137 (14,6)	1,243 [0,357; 4,333]	0,732																																																																					
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht (PT)																																																																										
5/149 (3,4)	15/142 (10,6)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA																																																																					
Triglyceride im Blut erhöht (PT)																																																																										
19/149 (12,8)	2/142 (1,4)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA																																																																					
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT)																																																																										
23/149 (15,4)	22/142 (15,5)	2/136 (3,7)	3/137 (5,8)	1,484 <sup>b</sup> [0,233; 9,464]	0,677																																																																					

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6">Lipase erhöht (PT)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>17/149 (11,4)</td> <td>18/142 (12,7)</td> <td>31/136 (22,8)</td> <td>21/137 (15,3)</td> <td>0,439 [0,182; 1,061]</td> <td>0,067</td> </tr> <tr> <th colspan="6">Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</th> </tr> <tr> <td>3/149 (2,0)</td> <td>17/142 (12)</td> <td>2/136 (1,5)</td> <td>14/137 (10,2)</td> <td>0,846 [0,120; 5,947]</td> <td>0,867</td> </tr> <tr> <th colspan="6">Gewicht erniedrigt (PT)</th> </tr> <tr> <td>6/149 (4,0)</td> <td>11/142 (7,7)</td> <td>NB</td> <td>NB</td> <td>NA [NA; NA]</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <th colspan="6">Gewicht erhöht (PT)</th> </tr> <tr> <td>65/149 (43,6)</td> <td>18/142 (12,7)</td> <td>6/136 (4,4)<sup>c</sup> 0/136 (0,0)<sup>d</sup></td> <td>0/137 (0,0)<sup>c</sup> 6/137 (4,4)<sup>d</sup></td> <td>0,263<sup>b</sup> [0,014; 4,799]<sup>b, c</sup> 44,415 [2,432; 811,108]<sup>b, d</sup></td> <td>0,367<sup>c</sup>  <b>0,010<sup>d</sup></b></td> </tr> <tr> <th colspan="6">Leukozytenzahl erniedrigt (PT)</th> </tr> <tr> <td>1/149 (0,7)</td> <td>12/142 (8,5)</td> <td>NB</td> <td>NB</td> <td>NA [NA; NA]</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <th colspan="6">Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</th> </tr> <tr> <th colspan="6">Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</th> </tr> </tbody> </table>	Lipase erhöht (PT)						17/149 (11,4)	18/142 (12,7)	31/136 (22,8)	21/137 (15,3)	0,439 [0,182; 1,061]	0,067	Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)						3/149 (2,0)	17/142 (12)	2/136 (1,5)	14/137 (10,2)	0,846 [0,120; 5,947]	0,867	Gewicht erniedrigt (PT)						6/149 (4,0)	11/142 (7,7)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA	Gewicht erhöht (PT)						65/149 (43,6)	18/142 (12,7)	6/136 (4,4) <sup>c</sup> 0/136 (0,0) <sup>d</sup>	0/137 (0,0) <sup>c</sup> 6/137 (4,4) <sup>d</sup>	0,263 <sup>b</sup> [0,014; 4,799] <sup>b, c</sup> 44,415 [2,432; 811,108] <sup>b, d</sup>	0,367 <sup>c</sup>  <b>0,010<sup>d</sup></b>	Leukozytenzahl erniedrigt (PT)						1/149 (0,7)	12/142 (8,5)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)						Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)						
Lipase erhöht (PT)																																																																										
17/149 (11,4)	18/142 (12,7)	31/136 (22,8)	21/137 (15,3)	0,439 [0,182; 1,061]	0,067																																																																					
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)																																																																										
3/149 (2,0)	17/142 (12)	2/136 (1,5)	14/137 (10,2)	0,846 [0,120; 5,947]	0,867																																																																					
Gewicht erniedrigt (PT)																																																																										
6/149 (4,0)	11/142 (7,7)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA																																																																					
Gewicht erhöht (PT)																																																																										
65/149 (43,6)	18/142 (12,7)	6/136 (4,4) <sup>c</sup> 0/136 (0,0) <sup>d</sup>	0/137 (0,0) <sup>c</sup> 6/137 (4,4) <sup>d</sup>	0,263 <sup>b</sup> [0,014; 4,799] <sup>b, c</sup> 44,415 [2,432; 811,108] <sup>b, d</sup>	0,367 <sup>c</sup>  <b>0,010<sup>d</sup></b>																																																																					
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)																																																																										
1/149 (0,7)	12/142 (8,5)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA																																																																					
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)																																																																										
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)																																																																										

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							
	120/149 (80,5)	64/142 (45,1)	51/136 (37,5)	48/137 (35,0)	2,645 [1,597; 4,381]	< 0,0001		
	<b>Appetit vermindert (PT)</b>							
	6/149 (4,0)	35/142 (24,6)	12/136 (8,8)	26/137 (19,0)	0,254 [0,081; 0,792]	0,018		
	<b>Hypercholesterinämie (PT)</b>							
	57/149 (38,3)	1/142 (0,7)	6/136 (4,4) <sup>c</sup> 0/136 (0,0) <sup>d</sup>	0/137 (0,0) <sup>c</sup> 6/137 (4,4) <sup>d</sup>	4,148 <sup>b, c</sup> [0,128; 133,961] 701,071 <sup>b, d</sup> [21,710; 22639,385 ]	0,422 <sup>b, c</sup>  < 0,001 <sup>b, d</sup>		
	<b>Hyperglykämie (PT)</b>							
	20/149 (13,4)	5/142 (3,5)	8/136 (5,9)	6/137 (4,4)	2,838 <sup>b</sup> [0,697; 11,558]	0,145 <sup>b</sup>		
	<b>Hyperlipidämie (PT)</b>							
	16/149 (10,7)	0/142 (0,0)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA		
	<b>Hypertriglyzeridämie (PT)</b>							

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							
	83/149 (55,7)	6/142 (4,2)	6/136 (4,4) <sup>c</sup> 0/136 (0,0) <sup>d</sup>	0/137 (0,0) <sup>c</sup> 6/137 (4,4) <sup>d</sup>	1,007 <sup>c</sup> [0,051; 19,727] 170,143 <sup>b, d</sup> [8,683; 3333,834]	0,996 <sup>b, c</sup> <b>&lt; 0,0001</b> <sup>b, d</sup>		
	<b>Hyperurikämie (PT)</b>							
	14/149 (9,4)	5/142 (3,5)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA		
	<b>Hypoalbuminämie (PT)</b>							
	8/149 (5,4)	18/142 (12,7)	1/136 (0,7)	10/137 (7,3)	3,822 [0,377; 38,789]	0,257		
	<b>Hypokalzämie (PT)</b>							
	3/149 (2,0)	10/142 (7,0)	2/136 (1,5)	10/137 (7,3)	8,356 [1,268; 55,039]	<b>0,027</b>		
	<b>Dyslipidämie (PT)</b>							
	10/149 (6,7)	0/142 (0,0)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA		
	<b>Hypokaliämie (PT)</b>							
	10/149 (6,7)	5/142 (3,5)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA		
	<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenkrankungen (SOC)</b>							

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6"><b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen (SOC)</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>96/149 (64,4)</td> <td>59/142 (41,5)</td> <td>80/136 (58,8)</td> <td>70/137 (51,1)</td> <td>1,225 [0,771; 1,947]</td> <td>0,389</td> </tr> <tr> <th colspan="6"><b>Arthralgie (PT)</b></th> </tr> <tr> <td>39/149 (26,2)</td> <td>20/142 (14,1)</td> <td>19/136 (14,0)</td> <td>17/137 (12,4)</td> <td>1,233 [0,524; 2,904]</td> <td>0,631</td> </tr> <tr> <th colspan="6"><b>Rückenschmerzen (PT)</b></th> </tr> <tr> <td>27/149 (18,1)</td> <td>20/142 (14,1)</td> <td>29/136 (21,3)</td> <td>23/137 (16,8)</td> <td>0,661 [0,292; 1,497]</td> <td>0,321</td> </tr> <tr> <th colspan="6"><b>Myalgie (PT)</b></th> </tr> <tr> <td>19/149 (12,8)</td> <td>6/142 (4,2)</td> <td>13/136 (9,6)</td> <td>10/137 (7,3)</td> <td>1,569 [0,446; 5,518]</td> <td>0,483</td> </tr> <tr> <th colspan="6"><b>Schmerz in einer Extremität (PT)</b></th> </tr> <tr> <td>27/149 (18,1)</td> <td>13/142 (9,2)</td> <td>7/136 (5,1)</td> <td>20/137 (14,6)</td> <td>4,570 [1,526; 13,683]</td> <td><b>0,007</b></td> </tr> <tr> <th colspan="6"><b>Muskelkrämpfe (PT)</b></th> </tr> <tr> <td>7/149 (4,7)</td> <td>2/142 (1,4)</td> <td>20/136 (14,7)</td> <td>15/137 (10,9)</td> <td>1,847 [0,324; 10,516]</td> <td>0,489</td> </tr> </tbody> </table>	<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen (SOC)</b>						96/149 (64,4)	59/142 (41,5)	80/136 (58,8)	70/137 (51,1)	1,225 [0,771; 1,947]	0,389	<b>Arthralgie (PT)</b>						39/149 (26,2)	20/142 (14,1)	19/136 (14,0)	17/137 (12,4)	1,233 [0,524; 2,904]	0,631	<b>Rückenschmerzen (PT)</b>						27/149 (18,1)	20/142 (14,1)	29/136 (21,3)	23/137 (16,8)	0,661 [0,292; 1,497]	0,321	<b>Myalgie (PT)</b>						19/149 (12,8)	6/142 (4,2)	13/136 (9,6)	10/137 (7,3)	1,569 [0,446; 5,518]	0,483	<b>Schmerz in einer Extremität (PT)</b>						27/149 (18,1)	13/142 (9,2)	7/136 (5,1)	20/137 (14,6)	4,570 [1,526; 13,683]	<b>0,007</b>	<b>Muskelkrämpfe (PT)</b>						7/149 (4,7)	2/142 (1,4)	20/136 (14,7)	15/137 (10,9)	1,847 [0,324; 10,516]	0,489	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen (SOC)</b>																																																																										
96/149 (64,4)	59/142 (41,5)	80/136 (58,8)	70/137 (51,1)	1,225 [0,771; 1,947]	0,389																																																																					
<b>Arthralgie (PT)</b>																																																																										
39/149 (26,2)	20/142 (14,1)	19/136 (14,0)	17/137 (12,4)	1,233 [0,524; 2,904]	0,631																																																																					
<b>Rückenschmerzen (PT)</b>																																																																										
27/149 (18,1)	20/142 (14,1)	29/136 (21,3)	23/137 (16,8)	0,661 [0,292; 1,497]	0,321																																																																					
<b>Myalgie (PT)</b>																																																																										
19/149 (12,8)	6/142 (4,2)	13/136 (9,6)	10/137 (7,3)	1,569 [0,446; 5,518]	0,483																																																																					
<b>Schmerz in einer Extremität (PT)</b>																																																																										
27/149 (18,1)	13/142 (9,2)	7/136 (5,1)	20/137 (14,6)	4,570 [1,526; 13,683]	<b>0,007</b>																																																																					
<b>Muskelkrämpfe (PT)</b>																																																																										
7/149 (4,7)	2/142 (1,4)	20/136 (14,7)	15/137 (10,9)	1,847 [0,324; 10,516]	0,489																																																																					



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																								
	<table border="1"> <tr> <th colspan="6">Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend (PT)</th> </tr> <tr> <td>4/149 (2,7)</td> <td>6/142 (4,2)</td> <td>11/136 (8,1)</td> <td>11/137 (8,0)</td> <td>0,395 [0,082; 1,901]</td> <td>0,247</td> </tr> <tr> <th colspan="6">Schmerzen des Bewegungsapparates (PT)</th> </tr> <tr> <td>5/149 (3,4)</td> <td>0/142 (0)</td> <td>15/136 (11,0)</td> <td>11/137 (8,0)</td> <td>8,809<sup>b</sup> [0,445; 174,508]</td> <td>0,153<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <th colspan="6">Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildung (einschl. Cysten und Polypen) (SOC)</th> </tr> <tr> <td>7/149 (4,7)</td> <td>6/142 (4,2)</td> <td>17/136 (12,5)</td> <td>11/137 (8,0)</td> <td>0,348 [0,083; 1,466]</td> <td>0,150</td> </tr> <tr> <th colspan="6">Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</th> </tr> <tr> <th colspan="6">Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</th> </tr> <tr> <td>102/149 (68,5)</td> <td>76/142 (53,5)</td> <td>65/136 (47,8)</td> <td>70/137 (51,5)</td> <td>1,599 [1,013; 2,524]</td> <td><b>0,044</b></td> </tr> <tr> <th colspan="6">Schwindelgefühl (PT)</th> </tr> <tr> <td>19/149 (12,8)</td> <td>21/142 (14,8)</td> <td>20/136 (14,7)</td> <td>28/137 (20,4)</td> <td>0,880 [0,368; 2,101]</td> <td>0,773</td> </tr> <tr> <th colspan="6">Dysgeusie (PT)</th> </tr> </table>	Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend (PT)						4/149 (2,7)	6/142 (4,2)	11/136 (8,1)	11/137 (8,0)	0,395 [0,082; 1,901]	0,247	Schmerzen des Bewegungsapparates (PT)						5/149 (3,4)	0/142 (0)	15/136 (11,0)	11/137 (8,0)	8,809 <sup>b</sup> [0,445; 174,508]	0,153 <sup>b</sup>	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildung (einschl. Cysten und Polypen) (SOC)						7/149 (4,7)	6/142 (4,2)	17/136 (12,5)	11/137 (8,0)	0,348 [0,083; 1,466]	0,150	Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						102/149 (68,5)	76/142 (53,5)	65/136 (47,8)	70/137 (51,5)	1,599 [1,013; 2,524]	<b>0,044</b>	Schwindelgefühl (PT)						19/149 (12,8)	21/142 (14,8)	20/136 (14,7)	28/137 (20,4)	0,880 [0,368; 2,101]	0,773	Dysgeusie (PT)						
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend (PT)																																																																										
4/149 (2,7)	6/142 (4,2)	11/136 (8,1)	11/137 (8,0)	0,395 [0,082; 1,901]	0,247																																																																					
Schmerzen des Bewegungsapparates (PT)																																																																										
5/149 (3,4)	0/142 (0)	15/136 (11,0)	11/137 (8,0)	8,809 <sup>b</sup> [0,445; 174,508]	0,153 <sup>b</sup>																																																																					
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildung (einschl. Cysten und Polypen) (SOC)																																																																										
7/149 (4,7)	6/142 (4,2)	17/136 (12,5)	11/137 (8,0)	0,348 [0,083; 1,466]	0,150																																																																					
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)																																																																										
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)																																																																										
102/149 (68,5)	76/142 (53,5)	65/136 (47,8)	70/137 (51,5)	1,599 [1,013; 2,524]	<b>0,044</b>																																																																					
Schwindelgefühl (PT)																																																																										
19/149 (12,8)	21/142 (14,8)	20/136 (14,7)	28/137 (20,4)	0,880 [0,368; 2,101]	0,773																																																																					
Dysgeusie (PT)																																																																										

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																														
	<table border="1"> <tr> <td>9/149 (6,0)</td> <td>23/142 (16,2)</td> <td>4/136 (2,9)</td> <td>19/137 (13,9)</td> <td>1,600 [0,428; 5,980]</td> <td>0,485</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Kopfschmerzen (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>33/149 (22,1)</td> <td>28/142 (19,7)</td> <td>29/136 (21,3)</td> <td>23/137 (16,8)</td> <td>0,684 [0,322; 1,455]</td> <td>0,324</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>15/149 (10,1)</td> <td>3/142 (2,1)</td> <td>NB</td> <td>NB</td> <td>NA [NA; NA]</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Periphere Neuropathie (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>12/149 (8,1)</td> <td>0/142 (0,0)</td> <td>NB</td> <td>NB</td> <td>NA [NA; NA]</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Parästhesie (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>23/149 (15,4)</td> <td>7/142 (4,9)</td> <td>11/136 (8,1)</td> <td>9/137 (6,6)</td> <td>2,337 [0,682; 8,008]</td> <td>0,177</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Periphere sensorische Neuropathie (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>10/149 (6,7)</td> <td>2/142 (1,4)</td> <td>NB</td> <td>NB</td> <td>NA [NA; NA]</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b></td> </tr> </table>	9/149 (6,0)	23/142 (16,2)	4/136 (2,9)	19/137 (13,9)	1,600 [0,428; 5,980]	0,485	<b>Kopfschmerzen (PT)</b>						33/149 (22,1)	28/142 (19,7)	29/136 (21,3)	23/137 (16,8)	0,684 [0,322; 1,455]	0,324	<b>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</b>						15/149 (10,1)	3/142 (2,1)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA	<b>Periphere Neuropathie (PT)</b>						12/149 (8,1)	0/142 (0,0)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA	<b>Parästhesie (PT)</b>						23/149 (15,4)	7/142 (4,9)	11/136 (8,1)	9/137 (6,6)	2,337 [0,682; 8,008]	0,177	<b>Periphere sensorische Neuropathie (PT)</b>						10/149 (6,7)	2/142 (1,4)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA	<b>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>						<b>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>						
9/149 (6,0)	23/142 (16,2)	4/136 (2,9)	19/137 (13,9)	1,600 [0,428; 5,980]	0,485																																																																											
<b>Kopfschmerzen (PT)</b>																																																																																
33/149 (22,1)	28/142 (19,7)	29/136 (21,3)	23/137 (16,8)	0,684 [0,322; 1,455]	0,324																																																																											
<b>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</b>																																																																																
15/149 (10,1)	3/142 (2,1)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA																																																																											
<b>Periphere Neuropathie (PT)</b>																																																																																
12/149 (8,1)	0/142 (0,0)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA																																																																											
<b>Parästhesie (PT)</b>																																																																																
23/149 (15,4)	7/142 (4,9)	11/136 (8,1)	9/137 (6,6)	2,337 [0,682; 8,008]	0,177																																																																											
<b>Periphere sensorische Neuropathie (PT)</b>																																																																																
10/149 (6,7)	2/142 (1,4)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA																																																																											
<b>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>																																																																																
<b>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>																																																																																

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							
	47/149 (31,5)	25/142 (17,6)	19/136 (14,0)	23/137 (16,8)	1,934 [0,883; 4,235]	0,099		
	<b>Angst (PT)</b>							
	13/149 (8,7)	5/142 (3,5)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA		
	<b>Schlaflosigkeit (PT)</b>							
	14/149 (9,4)	13/142 (9,2)	11/136 (8,1)	12/137 (8,8)	0,924 [0,289; 2,958]	0,895		
	<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>							
	<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>							
	25/149 (16,8)	10/142 (7,0)	10/136 (7,4)	11/137 (8,0)	1,933 [0,616; 6,069]	0,259		
	<b>Proteinurie (PT)</b>							
	12/149 (8,1)	1/142 (0,7)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA		
	<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>							
	<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>							
	80/149 (53,7)	67/142 (47,2)	88/136 (64,7)	70/137 (51,1)	0,690 [0,437; 1,089]	0,111		

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6"><b>Husten (PT)</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>26/149 (17,4)</td> <td>27/142 (19,0)</td> <td>47/136 (34,6)</td> <td>27/137 (19,7)</td> <td>0,351 [0,169; 0,731]</td> <td><b>0,005</b></td> </tr> <tr> <th colspan="6"><b>Dyspnoe (PT)</b></th> </tr> <tr> <td>33/149 (22,1)</td> <td>25/142 (17,6)</td> <td>28/136 (20,6)</td> <td>28/137 (20,4)</td> <td>0,960 [0,453; 2,034]</td> <td>0,915</td> </tr> <tr> <th colspan="6"><b>Husten mit Auswurf (PT)</b></th> </tr> <tr> <td>12/149 (8,1)</td> <td>4/142 (2,8)</td> <td>12/136 (8,8)</td> <td>11/137 (8,0)</td> <td>1,905 [0,463; 7,839]</td> <td>0,372</td> </tr> <tr> <th colspan="6"><b>Oropharyngeale Schmerzen (PT)</b></th> </tr> <tr> <td>10/149 (6,7)</td> <td>8/142 (5,6)</td> <td>13/136 (9,6)</td> <td>7/137 (5,1)</td> <td>0,486 [0,128; 1,838]</td> <td>0,287</td> </tr> <tr> <th colspan="6"><b>Pleuraerguss (PT)</b></th> </tr> <tr> <td>8/149 (5,4)</td> <td>8/142 (5,6)</td> <td>3/136 (2,2)</td> <td>11/137 (8,0)</td> <td>2,896 [0,565; 14,858]</td> <td>0,202</td> </tr> <tr> <th colspan="6"><b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b></th> </tr> <tr> <th colspan="6"><b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b></th> </tr> </tbody> </table>	<b>Husten (PT)</b>						26/149 (17,4)	27/142 (19,0)	47/136 (34,6)	27/137 (19,7)	0,351 [0,169; 0,731]	<b>0,005</b>	<b>Dyspnoe (PT)</b>						33/149 (22,1)	25/142 (17,6)	28/136 (20,6)	28/137 (20,4)	0,960 [0,453; 2,034]	0,915	<b>Husten mit Auswurf (PT)</b>						12/149 (8,1)	4/142 (2,8)	12/136 (8,8)	11/137 (8,0)	1,905 [0,463; 7,839]	0,372	<b>Oropharyngeale Schmerzen (PT)</b>						10/149 (6,7)	8/142 (5,6)	13/136 (9,6)	7/137 (5,1)	0,486 [0,128; 1,838]	0,287	<b>Pleuraerguss (PT)</b>						8/149 (5,4)	8/142 (5,6)	3/136 (2,2)	11/137 (8,0)	2,896 [0,565; 14,858]	0,202	<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>						<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>						
<b>Husten (PT)</b>																																																																										
26/149 (17,4)	27/142 (19,0)	47/136 (34,6)	27/137 (19,7)	0,351 [0,169; 0,731]	<b>0,005</b>																																																																					
<b>Dyspnoe (PT)</b>																																																																										
33/149 (22,1)	25/142 (17,6)	28/136 (20,6)	28/137 (20,4)	0,960 [0,453; 2,034]	0,915																																																																					
<b>Husten mit Auswurf (PT)</b>																																																																										
12/149 (8,1)	4/142 (2,8)	12/136 (8,8)	11/137 (8,0)	1,905 [0,463; 7,839]	0,372																																																																					
<b>Oropharyngeale Schmerzen (PT)</b>																																																																										
10/149 (6,7)	8/142 (5,6)	13/136 (9,6)	7/137 (5,1)	0,486 [0,128; 1,838]	0,287																																																																					
<b>Pleuraerguss (PT)</b>																																																																										
8/149 (5,4)	8/142 (5,6)	3/136 (2,2)	11/137 (8,0)	2,896 [0,565; 14,858]	0,202																																																																					
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>																																																																										
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>																																																																										

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							
	66/149 (44,3)	29/142 (20,4)	73/136 (53,7)	42/137 (30,7)	0,917 [0,511; 1,647]	0,773		
	<b>Ausschlag (PT)</b>							
	17/149 (11,4)	11/142 (7,7)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA		
	<b>Pruritus (PT)</b>							
	8/149 (5,4)	7/142 (4,9)	25/136 (18,4)	7/137 (5,1)	0,174 [0,043; 0,695]	<b>0,013</b>		
	<b>Exanthem (PT)</b>							
	0/149 (0)	0/142 (0)	20/136 (14,7)	4/137 (2,9)	0,189 <sup>b</sup> [0,003; 10,874]	0,421 <sup>b</sup>		
	<b>Akneiforme Dermatitis (PT)</b>							
	2/149 (1,3)	0/142 (0,0)	12/136 (8,8)	3/137 (2,2)	1,183 <sup>b</sup> [0,045; 31,215]	0,920 <sup>b</sup>		
	<b>Gefäßberkrankungen (SOC)</b>							
	<b>Gefäßberkrankungen (SOC)</b>							
	41/149 (27,5)	21/142 (14,8)	48/136 (35,3)	35/137 (25,5)	1,073 [0,538; 2,139]	0,841		
	<b>Hypertonie (PT)</b>							

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">33/149 (22,1)</td> <td style="text-align: center;">4/142 (2,8)</td> <td style="text-align: center;">43/136 (31,6)</td> <td style="text-align: center;">11/137 (8,0)</td> <td style="text-align: center;">1,395 [0,404; 4,816]</td> <td style="text-align: center;">0,599</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Hypotonie (PT)</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1/149 (0,7)</td> <td style="text-align: center;">6/142 (4,2)</td> <td style="text-align: center;">1/136 (0,7)</td> <td style="text-align: center;">10/137 (7,3)</td> <td style="text-align: center;">0,744 [0,032; 17,455]</td> <td style="text-align: center;">0,855</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Erkrankungen des Immunsystems (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">10/149 (6,7)</td> <td style="text-align: center;">2/142 (1,4)</td> <td style="text-align: center;">NB</td> <td style="text-align: center;">NB</td> <td style="text-align: center;">NA [NA; NA]</td> <td style="text-align: center;">NA</td> </tr> </table> <p>Quellen: (45, 73)            a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 des Nutzendossiers Modul 4 A (47) beschrieben, ermittelt.            n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe            HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (<i>Not Applicable</i>); NB: nicht berechnet; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus</p> <p>Tabelle 12. Ergebnisse für Häufige SUE (Inzidenz <math>\geq 5\%</math> in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Indirekter Vergleich (Safety-Analyseset)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="text-align: center;">CROWN</td> <td style="text-align: center;">ALTA-1L</td> <td style="text-align: center;">Indirekter Vergleich</td> </tr> </table>	33/149 (22,1)	4/142 (2,8)	43/136 (31,6)	11/137 (8,0)	1,395 [0,404; 4,816]	0,599	<b>Hypotonie (PT)</b>						1/149 (0,7)	6/142 (4,2)	1/136 (0,7)	10/137 (7,3)	0,744 [0,032; 17,455]	0,855	<b>Erkrankungen des Immunsystems (SOC)</b>						10/149 (6,7)	2/142 (1,4)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA	CROWN	ALTA-1L	Indirekter Vergleich	
33/149 (22,1)	4/142 (2,8)	43/136 (31,6)	11/137 (8,0)	1,395 [0,404; 4,816]	0,599																														
<b>Hypotonie (PT)</b>																																			
1/149 (0,7)	6/142 (4,2)	1/136 (0,7)	10/137 (7,3)	0,744 [0,032; 17,455]	0,855																														
<b>Erkrankungen des Immunsystems (SOC)</b>																																			
10/149 (6,7)	2/142 (1,4)	NB	NB	NA [NA; NA]	NA																														
CROWN	ALTA-1L	Indirekter Vergleich																																	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lorlatinib</th> <th>Crizotinib</th> <th>Brigatinib</th> <th>Crizotinib</th> <th colspan="2">Lorlatinib vs. Brigatinib</th> </tr> <tr> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> <th>HR<sup>a</sup> [95 %-KI]</th> <th>p-Wert<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>Endpunkt: Verträglichkeit (Patienten mit ≥ 1 SUE)</b></td> </tr> <tr> <td>57/149 (38,3)</td> <td>44/142 (31,0)</td> <td>45/136 (33,1)</td> <td>51/137 (37,2)</td> <td>1,104 [0,620; 1,966]</td> <td>0,738</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Endpunkt nach MedDRA SOC/ PT</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td>3/149 (2,0)</td> <td>3/142 (2,1)</td> <td>8/136 (5,9)</td> <td>9/137 (6,6)</td> <td>0,701 [0,101; 4,852]</td> <td>0,719</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td>5/149 (3,4)</td> <td>5/142 (3,5)</td> <td>9/136 (6,6)</td> <td>5/137 (3,6)</td> <td>0,391 [0,072; 2,106]</td> <td>0,274</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b></td> </tr> </tbody> </table>	Lorlatinib	Crizotinib	Brigatinib	Crizotinib	Lorlatinib vs. Brigatinib		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>	<b>Endpunkt: Verträglichkeit (Patienten mit ≥ 1 SUE)</b>						57/149 (38,3)	44/142 (31,0)	45/136 (33,1)	51/137 (37,2)	1,104 [0,620; 1,966]	0,738	<b>Endpunkt nach MedDRA SOC/ PT</b>						<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>						<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>						3/149 (2,0)	3/142 (2,1)	8/136 (5,9)	9/137 (6,6)	0,701 [0,101; 4,852]	0,719	<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>						<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>						5/149 (3,4)	5/142 (3,5)	9/136 (6,6)	5/137 (3,6)	0,391 [0,072; 2,106]	0,274	<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>						<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>						
Lorlatinib	Crizotinib	Brigatinib	Crizotinib	Lorlatinib vs. Brigatinib																																																																												
n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>																																																																											
<b>Endpunkt: Verträglichkeit (Patienten mit ≥ 1 SUE)</b>																																																																																
57/149 (38,3)	44/142 (31,0)	45/136 (33,1)	51/137 (37,2)	1,104 [0,620; 1,966]	0,738																																																																											
<b>Endpunkt nach MedDRA SOC/ PT</b>																																																																																
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>																																																																																
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>																																																																																
3/149 (2,0)	3/142 (2,1)	8/136 (5,9)	9/137 (6,6)	0,701 [0,101; 4,852]	0,719																																																																											
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>																																																																																
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>																																																																																
5/149 (3,4)	5/142 (3,5)	9/136 (6,6)	5/137 (3,6)	0,391 [0,072; 2,106]	0,274																																																																											
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>																																																																																
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>																																																																																

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	24/149 (16,1)	12/142 (8,5)	9/136 (6,6)	17/137 (12,4)	2,086 [0,693; 6,276]	0,191	
	<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Polypen) (SOC)</b>						
	<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Polypen) (SOC)</b>						
	3/149 (2,0)	3/142 (2,1)	9/136 (6,6)	8/137 (5,8)	0,437 [0,055; 3,447]	0,432	
	<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>						
	<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>						
	16/149 (10,7)	7/142 (4,9)	15/136 (11,0)	13/137 (9,5)	1,478 [0,460; 4,755]	0,512	
	<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>						
	<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>						
	7/149 (4,7)	2/142 (1,4)	8/136 (5,9)	6/137 (4,4)	1,209 [0,165; 8,876]	0,852	



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="362 459 1178 770" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Quellen: Table 1006.2.2000.4 in (73)</p> <p>a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 des Nutzendossiers Modul 4 A (47) beschrieben, ermittelt.</p> <p>n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe</p> <p>HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA: Nicht zutreffend (<i>Not Applicable</i>); PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus</p> </div> <p data-bbox="286 885 1254 997">Tabelle 13. Ergebnisse für Häufige UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> (Inzidenz <math>\geq 5</math> % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – indirekter Vergleich (Safety Analyseset)</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">CROWN</th> <th colspan="2">ALTA-1L</th> <th colspan="2">Indirekter Vergleich</th> </tr> <tr> <th>Lorlatinib</th> <th>Crizotinib</th> <th>Brigatinib</th> <th>Crizotinib</th> <th colspan="2">Lorlatinib vs. Brigatinib</th> </tr> <tr> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> <th>HR<sup>a</sup> [95 %-KI]</th> <th>p-Wert<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>Endpunkt: Verträglichkeit (Patienten mit ≥ 1 CTCAE Grad ≥ 3)</b></td> </tr> <tr> <td>123/149 (82,6)</td> <td>88/142 (62,0)</td> <td>99/136 (72,8)</td> <td>84/137 (61,3)</td> <td>1,006 [0,673; 1,504]</td> <td>0,975</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Endpunkt nach MedDRA SOC/PT</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td>6/149 (4,0)</td> <td>17/142 (12,0)</td> <td>1/136 (0,7)</td> <td>3/137 (2,2)</td> <td>1,002<sup>b</sup> [0,089; 11,318]</td> <td>0,999<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Neutropenie (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>1/149 (0,7)</td> <td>13/142 (9,2)</td> <td>0/136 (0,0)</td> <td>3/137 (2,2)</td> <td>0,509<sup>b</sup> [0,014; 18,257]</td> <td>0,712<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td>7/149 (4,7)</td> <td>7/142 (4,9)</td> <td>12/136 (8,8)</td> <td>21/137 (15,3)</td> <td>1,207 [0,326; 4,477]</td> <td>0,778</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b></td> </tr> </tbody> </table>	CROWN		ALTA-1L		Indirekter Vergleich		Lorlatinib	Crizotinib	Brigatinib	Crizotinib	Lorlatinib vs. Brigatinib		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>	<b>Endpunkt: Verträglichkeit (Patienten mit ≥ 1 CTCAE Grad ≥ 3)</b>						123/149 (82,6)	88/142 (62,0)	99/136 (72,8)	84/137 (61,3)	1,006 [0,673; 1,504]	0,975	<b>Endpunkt nach MedDRA SOC/PT</b>						<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>						<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>						6/149 (4,0)	17/142 (12,0)	1/136 (0,7)	3/137 (2,2)	1,002 <sup>b</sup> [0,089; 11,318]	0,999 <sup>b</sup>	<b>Neutropenie (PT)</b>						1/149 (0,7)	13/142 (9,2)	0/136 (0,0)	3/137 (2,2)	0,509 <sup>b</sup> [0,014; 18,257]	0,712 <sup>b</sup>	<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>						<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>						7/149 (4,7)	7/142 (4,9)	12/136 (8,8)	21/137 (15,3)	1,207 [0,326; 4,477]	0,778	<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>						<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>						
CROWN		ALTA-1L		Indirekter Vergleich																																																																																														
Lorlatinib	Crizotinib	Brigatinib	Crizotinib	Lorlatinib vs. Brigatinib																																																																																														
n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>																																																																																													
<b>Endpunkt: Verträglichkeit (Patienten mit ≥ 1 CTCAE Grad ≥ 3)</b>																																																																																																		
123/149 (82,6)	88/142 (62,0)	99/136 (72,8)	84/137 (61,3)	1,006 [0,673; 1,504]	0,975																																																																																													
<b>Endpunkt nach MedDRA SOC/PT</b>																																																																																																		
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>																																																																																																		
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>																																																																																																		
6/149 (4,0)	17/142 (12,0)	1/136 (0,7)	3/137 (2,2)	1,002 <sup>b</sup> [0,089; 11,318]	0,999 <sup>b</sup>																																																																																													
<b>Neutropenie (PT)</b>																																																																																																		
1/149 (0,7)	13/142 (9,2)	0/136 (0,0)	3/137 (2,2)	0,509 <sup>b</sup> [0,014; 18,257]	0,712 <sup>b</sup>																																																																																													
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>																																																																																																		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>																																																																																																		
7/149 (4,7)	7/142 (4,9)	12/136 (8,8)	21/137 (15,3)	1,207 [0,326; 4,477]	0,778																																																																																													
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>																																																																																																		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>																																																																																																		

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																				
	<table border="1"> <tr> <td>13/149 (8,7)</td> <td>11/142 (7,7)</td> <td>6/136 (4,4)</td> <td>8/137 (5,8)</td> <td>1,163 [0,306; 4,415]</td> <td>0,824</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td>20/149 (13,4)</td> <td>13/142 (9,2)</td> <td>11/136 (8,1)</td> <td>12/137 (8,8)</td> <td>0,877 [0,286; 2,686]</td> <td>0,818</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Untersuchungen (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Untersuchungen (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td>63/149 (42,3)</td> <td>45/142 (31,7)</td> <td>62/136 (45,6)</td> <td>39/137 (28,5)</td> <td>0,599 [0,341; 1,053]</td> <td>0,075</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Cholesterin im Blut erhöht (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>14/149 (9,4)</td> <td>0/142 (0,0)</td> <td>0/136 (0,0)</td> <td>0/137 (0,0)</td> <td>27,446<sup>b</sup> [0,222; 3.393,14]</td> <td>0,178<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>9/149 (6,0)</td> <td>6/142 (4,2)</td> <td>NB</td> <td>NB</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>0/149 (0,0)</td> <td>11/142 (7,7)</td> <td>0/136 (0,0)</td> <td>7/137 (5,1)</td> <td>0,617<sup>b</sup> [0,011; 34,141]</td> <td>0,814<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Gewicht erhöht (PT)</b></td> </tr> </table>	13/149 (8,7)	11/142 (7,7)	6/136 (4,4)	8/137 (5,8)	1,163 [0,306; 4,415]	0,824	<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>						<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>						20/149 (13,4)	13/142 (9,2)	11/136 (8,1)	12/137 (8,8)	0,877 [0,286; 2,686]	0,818	<b>Untersuchungen (SOC)</b>						<b>Untersuchungen (SOC)</b>						63/149 (42,3)	45/142 (31,7)	62/136 (45,6)	39/137 (28,5)	0,599 [0,341; 1,053]	0,075	<b>Cholesterin im Blut erhöht (PT)</b>						14/149 (9,4)	0/142 (0,0)	0/136 (0,0)	0/137 (0,0)	27,446 <sup>b</sup> [0,222; 3.393,14]	0,178 <sup>b</sup>	<b>Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT)</b>						9/149 (6,0)	6/142 (4,2)	NB	NB	NA	NA	<b>Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</b>						0/149 (0,0)	11/142 (7,7)	0/136 (0,0)	7/137 (5,1)	0,617 <sup>b</sup> [0,011; 34,141]	0,814 <sup>b</sup>	<b>Gewicht erhöht (PT)</b>						
13/149 (8,7)	11/142 (7,7)	6/136 (4,4)	8/137 (5,8)	1,163 [0,306; 4,415]	0,824																																																																																	
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>																																																																																						
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>																																																																																						
20/149 (13,4)	13/142 (9,2)	11/136 (8,1)	12/137 (8,8)	0,877 [0,286; 2,686]	0,818																																																																																	
<b>Untersuchungen (SOC)</b>																																																																																						
<b>Untersuchungen (SOC)</b>																																																																																						
63/149 (42,3)	45/142 (31,7)	62/136 (45,6)	39/137 (28,5)	0,599 [0,341; 1,053]	0,075																																																																																	
<b>Cholesterin im Blut erhöht (PT)</b>																																																																																						
14/149 (9,4)	0/142 (0,0)	0/136 (0,0)	0/137 (0,0)	27,446 <sup>b</sup> [0,222; 3.393,14]	0,178 <sup>b</sup>																																																																																	
<b>Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT)</b>																																																																																						
9/149 (6,0)	6/142 (4,2)	NB	NB	NA	NA																																																																																	
<b>Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</b>																																																																																						
0/149 (0,0)	11/142 (7,7)	0/136 (0,0)	7/137 (5,1)	0,617 <sup>b</sup> [0,011; 34,141]	0,814 <sup>b</sup>																																																																																	
<b>Gewicht erhöht (PT)</b>																																																																																						

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	30/149 (20,1)	3/142 (2,1)	6/136 (4,4) <sup>c</sup> 0/136 (0,0) <sup>d</sup>	0/137 (0,0) <sup>c</sup> 6/137 (4,4) <sup>d</sup>	0,728 <sup>b,c</sup> [0,033; 16,062] 122,995 <sup>b,d</sup> [5,573; 2.714,450]	0,840 <sup>b,c</sup>  <b>0,002<sup>b,d</sup></b>
	<b>Alaninaminotransferase erhöht (PT)</b>					
	4/149 (2,7)	6/142 (4,2)	5/136 (3,7)	14/137 (10,2)	1,455 [0,269; 7,876]	0,664
	<b>Amylase erhöht (PT)</b>					
	0/149 (0)	1/142 (0,7)	8/136 (5,9)	2/137 (1,5)	0,079 <sup>b</sup> [0,002; 2,720]	0,160 <sup>b</sup>
	<b>Aspartataminotransferase erhöht (PT)</b>					
	3/149 (2,0)	5/142 (3,5)	5/136 (3,7)	9/137 (6,6)	0,758 [0,114; 5,049]	0,775
	<b>Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)</b>					
	3/149 (2,0)	6/142 (4,2)	33/136 (24,3)	2/137 (1,5)	0,015 [0,002; 0,130]	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Lipase erhöht (PT)</b>					
	7/149 (4,7)	5/142 (3,5)	19/136 (14,0)	9/137 (6,6)	0,459 [0,109; 1,932]	0,288
	<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC)</b>					
	<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC)</b>					

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							
	47/149 (31,5)	21/142 (14,8)	11/136 (8,1)	10/137 (7,3)	1,698 [0,618; 4,669]	0,305		
	<b>Hypercholesterinämie (PT)</b>							
	15/149 (10,1)	0/142 (0,0)	0/136 (0,0)	0/137 (0,0)	29,339 <sup>b</sup> [0,238; 3.620,723]	0,169 <sup>b</sup>		
	<b>Hypertriglyzeridämie (PT)</b>							
	29/149 (19,5)	0/142 (0,0)	6/136 (4,4) <sup>c</sup> 0/136 (0,0) <sup>d</sup>	0/137 (0,0) <sup>c</sup> 6/137 (4,4) <sup>d</sup>	4,295 <sup>b,c</sup> [0,079; 233,91] 725,908 <sup>b,d</sup> [13,330; 39.530,715]	0,475 <sup>b,c</sup>  <b>0,001<sup>b,d</sup></b>		
	<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Polypen) (SOC)</b>							
	<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Polypen) (SOC)</b>							
	5/149 (3,4)	3/142 (2,1)	8/136 (5,9)	6/137 (4,4)	0,622 [0,097; 4,009]	0,618		
	<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>							
	<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>							
	11/149 (7,4)	4/142 (2,8)	10/136 (7,4)	7/137 (5,1)	1,415 [0,309; 6,472]	0,654		
	<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>							

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6">Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>14/149 (9,4)</td> <td>9/142 (6,3)</td> <td>14/136 (10,3)</td> <td>12/137 (8,8)</td> <td>0,962 [0,303; 3,047]</td> <td>0,947</td> </tr> <tr> <th colspan="6">Gefäßkrankungen (SOC)</th> </tr> <tr> <th colspan="6">Gefäßkrankungen (SOC)</th> </tr> <tr> <td>18/149 (12,1)</td> <td>4/142 (2,8)</td> <td>18/136 (13,2)</td> <td>5/137 (3,6)</td> <td>0,738 [0,166; 3,274]</td> <td>0,689</td> </tr> <tr> <th colspan="6">Hypertonie (PT)</th> </tr> <tr> <td>17/149 (11,4)</td> <td>1/142 (0,7)</td> <td>16/136 (11,8)</td> <td>4/137 (2,9)</td> <td>2,507 [0,249; 25,283]</td> <td>0,436</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quellen: (45, 73)</p> <p>a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben, ermittelt.</p> <p>b: Wenn mindestens in einem Studienarm kein Ereignis vorlag, in ALTA-1L kein <i>Hazard Ratio</i> berichtet wurde oder wenn für den indirekten Vergleich kein <i>Hazard Ratio</i> berechnet werden konnte, wurde ein Relatives Risiko berechnet, wobei eine Nullzellenkorrektur von 0,5 angewandt wurde.</p> <p>c: Ergebnisse einer Best Case Analyse für Ereignisse, die in der CROWN-Studie unter Lorlatinib häufig auftraten (&gt; 15 %) und in ALTA-1L nicht berichtet wurden (Effektschätzer: RR)</p> <p>d: Ergebnisse einer Worst Case Analyse für Ereignisse, die in der CROWN-Studie unter Lorlatinib häufig auftraten (&gt; 15 %) und in ALTA-1L nicht berichtet wurden (Effektschätzer: RR)</p> <p>n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe</p> <p>CTCAE Grad ≥ 3: Schwere UE; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (<i>Not Applicable</i>); NB: nicht berechneter; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus</p>	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)						14/149 (9,4)	9/142 (6,3)	14/136 (10,3)	12/137 (8,8)	0,962 [0,303; 3,047]	0,947	Gefäßkrankungen (SOC)						Gefäßkrankungen (SOC)						18/149 (12,1)	4/142 (2,8)	18/136 (13,2)	5/137 (3,6)	0,738 [0,166; 3,274]	0,689	Hypertonie (PT)						17/149 (11,4)	1/142 (0,7)	16/136 (11,8)	4/137 (2,9)	2,507 [0,249; 25,283]	0,436	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)																																												
14/149 (9,4)	9/142 (6,3)	14/136 (10,3)	12/137 (8,8)	0,962 [0,303; 3,047]	0,947																																							
Gefäßkrankungen (SOC)																																												
Gefäßkrankungen (SOC)																																												
18/149 (12,1)	4/142 (2,8)	18/136 (13,2)	5/137 (3,6)	0,738 [0,166; 3,274]	0,689																																							
Hypertonie (PT)																																												
17/149 (11,4)	1/142 (0,7)	16/136 (11,8)	4/137 (2,9)	2,507 [0,249; 25,283]	0,436																																							

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seite 19-20, Tabelle 9</p> <p>Seite 22, Tabelle 10</p>	<p><b>Datennachreichung der CROWN-Studie</b></p> <p><u>Anmerkung von Pfizer:</u></p> <p>Aus den Tabellen 9 und 10 der Dossierbewertung des IQWiG geht hervor, dass bei der Gegenüberstellung der Charakteristika der beiden Studien CROWN und ALTA-1L bei einzelnen Punkten keine Angaben zur CROWN-Studie möglich waren (70). Dies betrifft</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Anzahl der Patienten pro Studienarm, aufgeteilt nach Region (Europa vs. Asien-Pazifik vs. Nordamerika),</li> <li>• die Anzahl der Patienten pro Studienarm mit Studienabbruch,</li> <li>• die Zeit seit Erstdiagnose, sowie</li> <li>• die Beobachtungsdauern für patientenberichtete Endpunkte sowie für Verträglichkeit</li> </ul> <p>Für diese Charakteristika werden im Folgenden die fehlenden Angaben der CROWN-Studie im Vergleich zur ALTA-1L-Studie präsentiert.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Tabelle 14. Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien-/ Therapieabbruch - RCT, indirekter Vergleich: Lorlatinib vs. Brigatinib

Studie	Studie: CROWN N = 296		Studie: ALTA-1L N = 275	
	Lorlatinib (N = 149)	Crizotinib (N = 147)	Brigatinib (N = 137)	Crizotinib (N = 138)
<b>Charakteristikum Kategorie</b>				
<b>Anzahl der Patienten pro Studienarm nach Region n (%)</b>				
Europa	72 (48,3)	70 (47,6)	69 (50)	74 (54)
Asien-Pazifik	64 (43,0)	63 (42,9)	58 (42)	49 (36)
Nordamerika	10 (6,7)	12 (8,2)	10 (7)	15 (11)
<b>Anzahl der Patienten pro Studienarm mit Studienabbruch</b>				
N (%)	27 (18,1)	48 (32,7)	47 (34)	31 (22)
<b>Zeit seit Erstdiagnose [Monate]</b>				
MW (SD)	6,156 (15,630)	5,176 (12,689)	10 (23)	13 (28)
Median [Min, Max]	1,520 [0,50- 128,72]	1,580 [0,30; 87,12]	1,6 [0,1; 145,3]	1,4 [0,3; 189,8]
Quelle: (74) ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; ZNS: zentrales Nervensystem				

Tabelle 15. Angaben zu Beobachtungsdauern für patientenberichtete Endpunkte sowie für Verträglichkeit und zu Patienten mit Behandlung nach Progression



Vergleich Studie	Lorlatinib/Brigatinib	Crizotinib
<b>Lorlatinib vs. Crizotinib</b>		
<b>CROWN</b>		
Beobachtungsdauer [Monate]		
EORTC QLQ-C30		
Median [Min, Max]	16,59 [0,0; 34,0]	9,66 [0,0; 32,2]
Mittelwert (SD)	16,47	10,56
EORTC QLQ-LC13		
Median [Min, Max]	16,59 [0,0; 34,0]	9,66 [0,0; 32,2]
Mittelwert (SD)	16,45	10,55
Nebenwirkungen		
Median [Min, Max]	17,02 [1,2; 34,3]	10,60 [1,2; 32,6]
Mittelwert (SD)	16,89	11,07
<b>Brigatinib vs. Crizotinib</b>		
<b>ALTA 1L (2. Datenschnitt)</b>		
Beobachtungsdauer [Monate]		
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Median [Min, Max]	24,0 [k.A.]	21,3 [k.A.]
Mittelwert (SD)	k.A.	k.A.
Nebenwirkungen		
Median [Min, Max]	25,1 [k.A.]	20,4 [k.A.]
Mittelwert (SD)	k.A.	k.A.
Quelle: (74) EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Min: Minimum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie N: Anzahl		

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SD: Standardabweichung	

## Anhang

Tabelle 16: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – CROWN

Studie	Lorlatinib		Crizotinib		Behandlungseffekt (Lorlatinib vs. Crizotinib)	
	n/N (%)	Median Monate [95 %-KI]	n/N (%)	Median Monate [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Datenschnitt vom 20. September 2021</b>						
<b>Endpunkt: PFS</b>						
CROWN	49/149 (32,9)	NA [NA; NA]	92/147 (62,6)	9,3 [7,6; 11,1]	0,268 [0,184; 0,388]	< 0,001

Quelle: Tabelle 1006.2.1002.2 in (71)

Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, Vorhandensein von ZNS-Metastasen und Ethnie analysiert.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht zutreffend (*Not Applicable*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); vs.: versus; ZNS: Zentralnervensystem

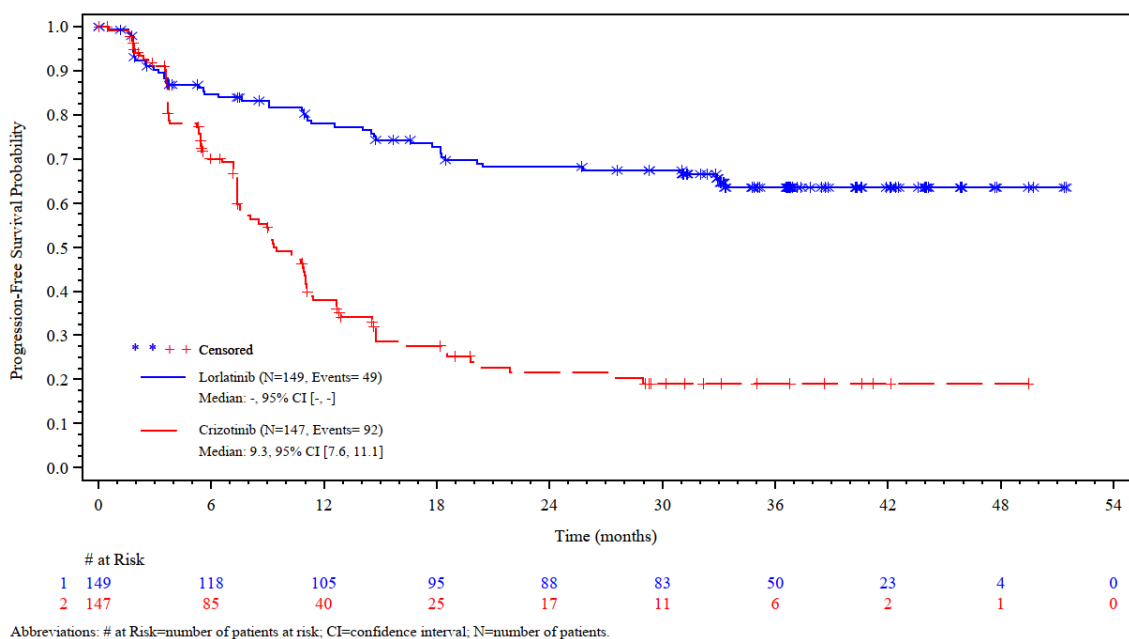


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben – CROWN.

Quelle (71)

Tabelle 17: Ergebnisse für den Endpunkt intrakranielles Tumoransprechen - CROWN

Studie	Lorlatinib	Crizotinib	Behandlungseffekt (Lorlatinib vs. Crizotinib)			p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	
<b>Datenschnitt vom 20. September 2021</b>						
<b>Endpunkt: Intrakranielles Tumoransprechen</b>						
CROWN	15/18 (83,3)	3/13 (23,1)	17,742 [2,074; 173,00]	3,456 [1,245; 9,525]	0,613 [0,327; 0,899]	0,0012
CR	13/18 (72,2)	1/13 (7,7)				
PR	2/18 (11,1)	2/13 (15,4)				
Quelle: Table 1006.2.1003.1 in (71)						
a: p-Wert des OR						
n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						
ARR: Absolute Risikoreduktion; CR: Vollständiges Ansprechen ( <i>Complete Response</i> ); KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PR: Partielles Ansprechen ( <i>Partial Response</i> ); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie ( <i>Randomized Controlled Trial</i> ); RR: Relatives Risiko						

Tabelle 18: Ergebnisse der Competing-Risk-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) – CROWN

Studie	Lorlatinib		Crizotinib		Behandlungseffekt (Lorlatinib vs. Crizotinib)	
	n/N (%)	Median Monate [95 %-KI]	n/N (%)	Median Monate [95 %-KI]	Cause-specific HR [95 %-KI]	p-Wert
CROWN	7/149 (4,7)	NB	39/147 (26,5)	NB	0,07 [0,026; 0,172]	< 0,001
Quelle: (71)						
Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, Vorhandensein von ZNS-Metastasen und Ethnie, mit Tod und extrakraniellen Progress als konkurrierendes Ereignis analysiert.						
n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						
IC-TTP: Zeit bis zur intrakraniellen Progression ( <i>Intracranial Time To Progression</i> ); HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berichtet; Randomisierte kontrollierte Studie ( <i>Randomized Controlled Trial</i> ); vs.: versus						

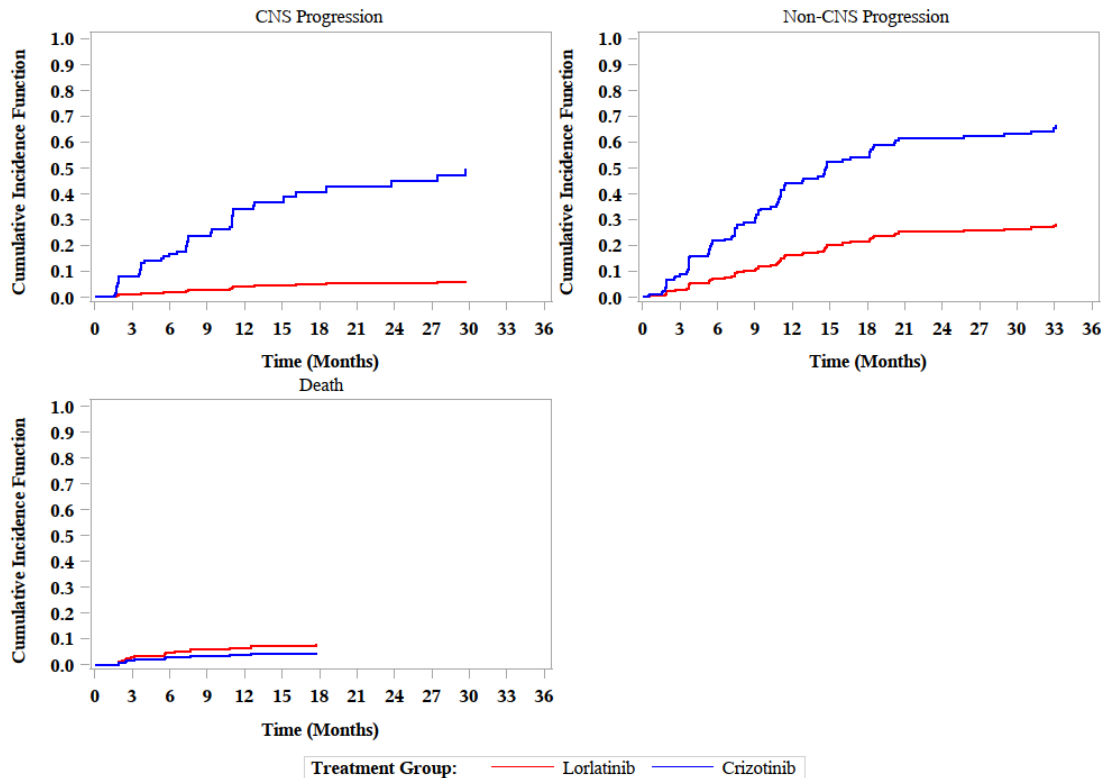


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für kumulative Inzidenz des intrakraniellen Progress sowie den konkurrierenden Ereignissen aus CROWN.

Quelle: (71)

Tabelle 19: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CROWN

Studie: CROWN Population: ITT- PRO Analyseset	Lorlatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Crizotinib	
	n/N (%)	Mediane in Mo- nate [95 %-KI]	n/N (%)	Mediane in Mo- nate [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Datenschnitt vom 20. September 2021</b>						
<b>Endpunkt: krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte</b>						
Fatigue	85/148 (57,4)	8,3 [4,6; 21,2]	78/140 (55,7)	6,0 [2,8; 12,0]	0,857 [0,628; 1,170]	0,346
Übelkeit/ Erbrechen	47/148 (31,8)	NA [45,1; NA]	89/140 (63,6)	2,0 [1,0; 3,7]	0,243 [0,167; 0,355]	0,001
Schmerzen	97/148 (65,5)	4,9 [3,7; 12,0]	73/140 (52,1)	9,2 [6,4; 18,6]	1,155 [0,846; 1,576]	0,3661
Dyspnoe	74/148 (50,0)	22,2 [5,7; NA]	57/140 (40,7)	19,4 [9,6; NA]	1,121 [0,786; 1,597]	0,5266
Schlaflosigkeit	47/148 (31,8)	NA [NA; NA]	52/140 (37,1)	20,3 [14,7; NA]	0,613 [0,407; 0,922]	0,0179

Studie: CROWN Population: ITT- PRO Analyse	Lorlatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Crizotinib	
EORTC QLQ-C30 Symptomskala	n/N (%)	Mediane in Mo- nate [95 %-KI]	n/N (%)	Mediane in Mo- nate [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Appetitlosigkeit	38/148 (25,7)	NA [NA; NA]	71/140 (50,7)	10,2 [5,6; 24,0]	0,236 [0,154; 0,363]	< 0,001
Obstipation	80/148 (54,1)	14,7 [6,5; 29,3]	82/140 (58,6)	3,7 [2,0; 8,2]	0,693 [0,503; 0,954]	0,0241
Diarrhoe	76/147 (51,7)	19,4 [12,1; 32,9]	99/140 (70,7)	1,9 [1,4; 2,8]	0,365 [0,267; 0,500]	< 0,001
Finanzielle Schwie- rigkeiten	45/147 (30,6)	NA [NA; NA]	31/140 (22,1)	NA [NA; NA]	1,235 [0,778; 1,959]	0,3668

Quelle: Tabelle 1006.2.3003.10 bis 1006.2.3003.18 in (72)  
n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe  
Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, Vorhandensein von ZNS-Metastasen und Ethnie analysiert.  
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: *Intention To Treat*; NA: nicht zutreffend (*Not Applicable*); PRO: patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcome*); QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire C-30*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); vs.: versus

Tabelle 20: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt lungenkrebspezifische Symptomatik EORTC QLQ-LC13 aus CROWN

CROWN	Lorlatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Crizotinib	
EORTC QLQ- LC13 Symptomskala	n/N (%)	Mediane in Monate (95 %- KI)	n/N(%)	Mediane in Monate (95 %- KI)	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Maßgebliche Analyse</b>						
<b>Endpunkt: lungenkrebspezifische Symptomatik EORTC QLQ-LC13–Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</b>						
Dyspnoe	95/144 (66,0)	6,4 [3,8; 11,2]	66/137 (48,2)	8,4 [6,4; 23,9]	1,305 [0,948; 1,797]	0,1023
Schmerzen (Brust)	52/143 (36,4)	NA [NA; NA]	45/139 (32,4)	NA [18,6; NA]	0,959 [0,639; 1,441]	0,8472
Schmerzen (Arm/ Schulter)	61/146 (41,8)	NA [13,8; NA]	40/139 (28,8)	NA [18,6; NA]	1,326 [0,887; 1,981]	0,1692
Schmerzen (an- dere)	79/143 (55,0)	7,5 [5,6; 24,0]	69/138 (50,0)	10,1 [6,4; 12,3]	0,953 [0,684; 1,329]	0,7565
Husten	48/146 (32,9)	NA [NA; NA]	44/139 (31,7)	NA [23,1; NA]	0,714 [0,467; 1,090]	0,1172

CROWN	Lorlatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Crizotinib	
EORTC QLQ-LC13 Symptomskala	n/N (%)	Mediane in Monate (95 %-KI)	n/N(%)	Mediane in Monate (95 %-KI)	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Maßgebliche Analyse</b>						
<b>Endpunkt: lungenkrebspezifische Symptomatik EORTC QLQ-LC13–Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</b>						
Hämoptoe	17/146 (11,6)	NA [NA; NA]	12/138 (8,7)	NA [NA; NA]	0,929 [0,434; 1,989]	0,8513
Alopezie	66/145 (45,5)	NA [12,9; NA]	47/139 (33,8)	NA [21,0; NA]	1,077 [0,734; 1,580]	0,6965
Dysphagie	57/146 (39,0)	NA [28,6; NA]	56/138 (40,6)	24,0 [11,1; NA]	0,656 [0,447; 0,962]	0,0294
Mundschmerzen	60/146 (41,1)	43,7 [22,9; NA]	48/138 (34,8)	27,7 [23,9; NA]	0,869 [0,585; 1,291]	0,4938
periphere Neuropathie	101/146 (69,2)	3,7 [ 2,9; 6,2]	84/139 (60,4)	5,5 [ 3,7; 7,6]	1,077 [0,803; 1,444]	0,6209
<p>Quellen: (72)</p> <p>Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, Vorhandensein von ZNS-Metastasen und Ethnie analysiert.</p> <p>n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ITT: <i>Intention To Treat</i>; KI, Konfidenzintervall; NA: nicht anwendbar (<i>Not Applicable</i>); PRO: patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcome); QLQ-LC13: Standardisiertes Instrument zur Messung der lungenkrebspezifischen Lebensqualität (<i>Quality of Life Questionnaire Lungcancer 13</i>); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); vs.: versus</p>						

Tabelle 21: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CROWN

Studie: CROWN Population: PRO Analyseset	Lorlatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Crizotinib	
EORTC QLQ-C30 Skala	n/N (%)	Mediane in Mo- nate [95 %-KI]	n/N (%)	Mediane in Mo- nate [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Maßgebliche Analyse</b>						
<b>Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung</b>						
Globaler Gesund- heitsstatus	76/148 (51,4)	24,7 [6,5; NA]	65/139 (46,8)	12,0 [6,5; NA]	0,919 [0,654; 1,291]	0,6307
Körperliche Funk- tion	67/148 (45,3)	34,7 [14,9; NA]	64/140 (45,7)	17,2 [9,7; 31,5]	0,742 [0,522; 1,055]	0,0948
Rollenfunktion	87/148 (58,8)	9,5 [5,2; 18,7]	69/140 (49,3)	11,1 [6,5; 24,0]	0,950 [0,688; 1,313]	0,7822
Emotionale Funk- tion	53/148 (35,8)	NA [33,3; NA]	54/140 (38,6)	19,4 [12,9; NA]	0,738 [0,502; 1,086]	0,1232
Kognitive Funk- tion	109/148 (73,6)	2,8 [1,9; 5,6]	85/140 (60,7)	3,9 [2,9; 8,2]	1,189 [0,890; 1,589]	0,2342
Soziale Funktion	88/148 (59,5)	8,3 [5,6; 21,4]	57/140 (40,7)	17,2 [10,2; NA]	1,267 [0,903; 1,779]	0,1573
<p>Quellen: Tabellen 1006.2.3003.4 bis 1006.2.3003.9 in (72)</p> <p>Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, Vorhandensein von ZNS-Metastasen und Ethnie analysiert.</p> <p>n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ITT: <i>Intention To Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht anwendbar (<i>Not Applicable</i>); PRO: Patientenberichtete Endpunkte (<i>Patient Reported Outcome</i>); QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (<i>Quality of Life Questionnaire C-30</i>); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); vs.: versus</p>						



Tabelle 22: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) - CROWN (Safety-Population)

Studie CROWN Safety-Analyseset	Lorlatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Crizotinib	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Endpunkt Verträglichkeit</b>						
UE	149/149 (100,0)	0,2 [0,2; 0,3]	140/142 (98,6)	0,1 [0,0; 0,1]	0,868 [0,681; 1,106]	0,2386
SUE	57/149 (38,3)	NA [33,5; NA]	44/142 (31,0)	29,9 [23,0; NA]	0,894 [0,594; 1,345]	0,5919
UE mit CTCAE-Grad < 3	148/149 (99,3)	0,3 [0,2; 0,3]	139/142 (97,9)	0,1 [0,0; 0,1]	0,839 [0,659; 1,068]	0,1430
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	123/149 (82,6)	4,3 [2,8; 6,2]	88/142 (62,0)	5,6 [4,6; 9,5]	1,258 [0,953; 1,661]	0,1026
UE, die zum Therapieabbruch führten	11/149 (7,4)	NA [NA; NA]	14/142 (9,9)	NA [NA; NA]	0,615 [0,276; 1,373]	0,2314
Quellen: Tabellen 1006.2.2001.1, 1006.2.2001.3, 1006.2.2001.5, 1006.2.2001.7 und 1006.2.2001.9 in (73) Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, Vorhandensein von ZNS-Metastasen und Ethnie analysiert. n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE Grad < 3: Leichte bis moderate UE; CTCAE Grad ≥ 3: Schwere UE; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht zutreffend ( <i>Not Applicable</i> ); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie ( <i>Randomized Controlled Trial</i> ); ; SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se) vs.: versus						

Tabelle 23: Ergebnisse für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – CROWN (Safety-Population)

Studie CROWN Safety-Analyseset	Lorlatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Crizotinib	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>						
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	43/149 (28,9)	NA [NA; NA]	34/142 (23,9)	NA [29,9; NA]	0,910 [0,571; 1,450]	0,6917
<b>Anämie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	33/149 (22,1)	NA [NA; NA]	13/142 (9,2)	NA [NA; NA]	1,930 [1,000; 3,726]	0,0463
<b>Neutropenie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	10/149 (6,7)	NA [NA; NA]	21/142 (14,8)	NA [NA; NA]	0,374 [0,175; 0,800]	0,0084
<b>Herzerkrankungen (SOC)</b>						
<b>Herzerkrankungen (SOC)</b>						

Studie CROWN Safety-Analyseset	Lorlatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Crizotinib	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Safety-Analyseset	35/149 (23,5)	NA [NA; NA]	42/142 (29,6)	35,0 [19,9; NA]	0,550 [0,344; 0,878]	0,0112
<b>Bradykardie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	3/149 (2,0)	NA [NA; NA]	20/142 (14,1)	NA [35,0; NA]	0,071 [0,020; 0,250]	< 0,0001
<b>Sinusbradykardie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	6/149 (4,0)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3)	NA [NA; NA]	0,232 [0,087; 0,620]	0,0018
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)</b>						
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	21/149 (14,1)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	5,085 [1,490; 17,353]	0,0039
<b>Tinnitus (PT)</b>						
Safety-Analyseset	11/149 (7,4)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7)	NA [NA; NA]	8,473 [1,073; 66,916]	0,0149
<b>Augenerkrankungen (SOC)</b>						
<b>Augenerkrankungen (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	40/149 (26,8)	NA [NA; NA]	64/142 (45,1)	25,6 [2,3; NA]	0,380 [0,252; 0,574]	< 0,0001
<b>Photopsie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	NA [NA; NA]	24/142 (16,9)	NA [NA; NA]	0,035 [0,005; 0,260]	< 0,0001
<b>Sehen verschwommen (PT)</b>						
Safety-Analyseset	11/149 (7,4)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8)	NA [NA; NA]	2,235 [0,705; 7,085]	0,1611
<b>Sehverschlechterung (PT)</b>						
Safety-Analyseset	10/149 (6,7)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3)	NA [NA; NA]	0,504 [0,227; 1,117]	0,086
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>						
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	100/149 (67,1)	5,0 [2,1; 8,0]	119/142 (83,8)	0,1 [0,1; 0,2]	0,387 [0,292; 0,512]	< 0,0001
<b>Abdominalschmerz (PT)</b>						
Safety-Analyseset	7/149 (4,7)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7)	NA [NA; NA]	0,541 [0,208; 1,402]	0,1988
<b>Schmerzen Oberbauch (PT)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	5/149 (3,4)	NA [NA; NA]	9/142 (6,3)	NA [NA; NA]	0,289 [0,092; 0,903]	0,0245
<b>Obstipation (PT)</b>						
Safety-Analyseset	29/149 (19,5)	NA [NA; NA]	43/142 (30,3)	NA [NA; NA]	0,509 [0,315; 0,824]	0,0053
<b>Diarrhoe (PT)</b>						

Studie CROWN Safety-Analyseset	Lorlatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Crizotinib	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Safety-Analyseset	33/149 (22,1)	NA [NA; NA]	75/142 (52,8)	5,5 [1,6; 28,4]	0,251 [0,163; 0,388]	< 0,0001
<b>Flatulenz (PT)</b>						
Safety-Analyseset	11/149 (7,4)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	3,272 [0,909; 11,777]	0,0548
<b>Dyspepsie (PT)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	6/149 (4,0)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6)	NA [NA; NA]	0,395 [0,123; 1,268]	0,1077
<b>Dysphagie (PT)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	3/149 (2,0)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	0,200 [0,039; 1,035]	0,0361
<b>Gastrooesophageale Refluxerkrankung (PT)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	11/149 (7,4)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	1,076 [0,380; 3,047]	0,8899
<b>Übelkeit (PT)</b>						
Safety-Analyseset	23/149 (15,4)	NA [NA; NA]	75/142 (52,8)	5,8 [1,1; NA]	0,187 [0,115; 0,303]	< 0,0001
<b>Stomatitis (PT)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	5/149 (3,4)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5)	NA [NA; NA]	0,747 [0,213; 2,624]	0,6478
<b>Erbrechen (PT)</b>						
Safety-Analyseset	20/149 (13,4)	NA [NA; NA]	56/142 (39,4)	NA [12,8; NA]	0,234 [0,145; 0,408]	< 0,0001
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>						
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	117/149 (78,5)	2,3 [1,8; 2,8]	97/142 (68,3)	2,9 [1,9; 4,5]	1,065 [0,810; 1,401]	0,6569
<b>Asthenie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	26/149 (17,4)	NA [NA; NA]	26/142 (18,3)	NA [NA; NA]	0,643 [0,363; 1,137]	0,1259
<b>Brustkorbschmerz (PT)</b>						
Safety-Analyseset	17/149 (11,4)	NA [NA; NA]	20/142 (14,1)	NA [NA; NA]	0,706 [0,368; 1,353]	0,2918
<b>Ermüdung (PT)</b>						
Safety-Analyseset	14/149 (9,4)	NA [NA; NA]	25/142 (17,6)	NA [NA; NA]	0,442 [0,227; 0,860]	0,0136
<b>Ödem (PT)</b>						
Safety-Analyseset	17/149 (11,4)	NA [NA; NA]	13/142 (9,2)	NA [NA; NA]	1,048 [0,503; 2,185]	0,8992
<b>Ödem peripher (PT)</b>						
Safety-Analyseset	66/149 (44,3)	NA [6,5; NA]	47/142 (33,1)	23,7 [13,8; NA]	1,340 [0,918; 1,957]	0,1307

Studie CROWN Safety-Analyseset	Lorlatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Crizotinib	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Fieber (PT)</b>						
Safety-Analyseset	28/149 (18,8)	NA [NA; NA]	18/142 (12,7)	NA [NA; NA]	1,040 [0,563; 1,922]	0,8993
<b>Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)</b>						
<b>Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	5/149 (3,4)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7)	NA [NA; NA]	0,406 [0,141; 1,170]	0,0854
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>						
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	82/149 (55,0)	14,1 [11,1; 23,1]	70/142 (49,3)	11,4 [7,1; 14,8]	0,761 [0,546; 1,061]	0,1069
<b>Bronchitis (PT)</b>						
Safety-Analyseset	11/149 (7,4)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	2,796 [0,766; 10,199]	0,1041
<b>Nasopharyngitis (PT)</b>						
Safety-Analyseset	8/149 (5,4)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0)	NA [NA; NA]	0,539 [0,206; 1,412]	0,2022
<b>Pneumonie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	13/149 (8,7)	NA [NA; NA]	13/142 (9,2)	NA [NA; NA]	0,638 [0,288; 1,411]	0,2635
<b>Atemwegsinfektion (PT)</b>						
Safety-Analyseset	13/149 (8,7)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	1,365 [0,508; 3,666]	0,5354
<b>Infektion der oberen Atemwege (PT)</b>						
Safety-Analyseset	17/149 (11,4)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7)	NA [NA; NA]	1,014 [0,467; 2,201]	0,9711
<b>Harnwegsinfektion (PT)</b>						
Safety-Analyseset	12/149 (8,1)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5)	NA [NA; NA]	0,494 [0,210; 1,160]	0,0995
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>						
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	22/149 (14,8)	NA [NA; NA]	18/142 (12,7)	NA [NA; NA]	0,709 [0,367; 1,370]	0,3037
<b>Untersuchungen (SOC)</b>						
<b>Untersuchungen (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	120/149 (80,5)	1,0 [0,5; 1,9]	96/142 (67,6)	1,9 [1,0; 3,7]	1,233 [0,938; 1,620]	0,1349
<b>Alaninaminotransferase erhöht (PT)</b>						
Safety-Analyseset	27/149 (18,1)	NA [NA; NA]	49/142 (34,5)	NA [23,8; NA]	0,435 [0,270; 0,701]	0,0004
<b>Amylase erhöht (PT)</b>						

Studie CROWN Safety-Analyseset	Lorlatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Crizotinib	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Safety-Analyseset	15/149 (10,1)	NA [NA; NA]	19/142 (13,4)	NA [41,2; NA]	0,566 [0,281; 1,139]	0,1066
<b>Aspartataminotransferase erhöht (PT)</b>						
Safety-Analyseset	22/149 (14,8)	NA [NA; NA]	39/142 (27,5)	NA [NA; NA]	0,479 [0,284; 0,809]	0,0052
<b>Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)</b>						
Safety-Analyseset	9/149 (6,0)	NA [NA; NA]	17/142 (12,0)	NA [NA; NA]	0,346 [0,143; 0,837]	0,0138
<b>Cholesterin im Blut erhöht (PT)</b>						
Safety-Analyseset	62/149 (41,6)	NA [13,9; NA]	4/142 (2,8)	NA [NA; NA]	16,679 [6,058; 45,923]	< 0,0001
<b>Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)</b>						
Safety-Analyseset	16/149 (10,7)	NA [NA; NA]	24/142 (16,9)	NA [NA; NA]	0,446 [0,231; 0,861]	0,0139
<b>Kreatinin im Blut erhöht (PT)</b>						
Safety-Analyseset	10/149 (6,7)	NA [NA; NA]	21/142 (14,8)	NA [NA; NA]	0,286 [0,131; 0,626]	0,001
<b>Laktatdehydrogenase im Blut erhöht (PT)</b>						
Safety-Analyseset	5/149 (3,4)	NA [NA; NA]	15/142 (10,6)	NA [NA; NA]	0,224 [0,078; 0,646]	0,0027
<b>Triglyceride im Blut erhöht (PT)</b>						
Safety-Analyseset	19/149 (12,8)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4)	NA [NA; NA]	8,960 [2,079; 38,615]	0,0004
<b>Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT)</b>						
Safety-Analyseset	23/149 (15,4)	NA [NA; NA]	22/142 (15,5)	NA [NA; NA]	0,863 [0,476; 1,563]	0,6273
<b>Lipase erhöht (PT)</b>						
Safety-Analyseset	17/149 (11,4)	NA [NA; NA]	18/142 (12,7)	NA [41,2; NA]	0,668 [0,337; 1,328]	0,2483
<b>Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</b>						
Safety-Analyseset	3/149 (2,0)	NA [NA; NA]	17/142 (12,0)	NA [NA; NA]	0,110 [0,032; 0,381]	<0,0001
<b>Gewicht erniedrigt (PT)</b>						
Safety-Analyseset	6/149 (4,0)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7)	NA [41,2; NA]	0,175 [0,051; 0,594]	0,0023
<b>Gewicht erhöht (PT)</b>						
Safety-Analyseset	65/149 (43,6)	38,7 [14,7; NA]	18/142 (12,7)	NA [NA; NA]	3,254 [1,920; 5,514]	< 0,0001
<b>Leukozytenzahl erniedrigt (PT)</b>						
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5)	NA [35,0; NA]	0,051 [0,006; 0,411]	0,0002
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC)</b>						

Studie CROWN Safety-Analyseset	Lorlatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Crizotinib	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	120/149 (80,5)	0,5 [0,3; 0,9]	64/142 (45,1)	17,0 [7,4; NA]	2,751 [2,016; 3,752]	< 0,0001
<b>Appetit vermindert (PT)</b>						
Safety-Analyseset	6/149 (4,0)	NA [NA; NA]	35/142 (24,6)	NA [NA; NA]	0,104 [0,042; 0,258]	< 0,0001
<b>Hypokalzämie (PT)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	3/149 (2,0)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0)	NA [NA; NA]	0,205 [0,055; 0,769]	0,463
<b>Hypercholesterinämie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	57/149 (38,3)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7)	NA [NA; NA]	61,968 [8,573; 447,94]	< 0,0001
<b>Hyperglykämie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	20/149 (13,4)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5)	NA [NA; NA]	2,719 [0,996; 7,425]	0,0422
<b>Hyperlipidämie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	16/149 (10,7)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	7,81E7 [0,000; NA]	0,0001
<b>Hypertriglyzeridämie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	83/149 (55,7)	9,2 [1,9; 27,7]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	16,343 [7,117; 37,528]	< 0,0001
<b>Hyperurikämie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	14/149 (9,4)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5)	NA [NA; NA]	2,107 [0,750; 5,920]	0,1489
<b>Hypoalbuminämie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	8/149 (5,4)	NA [NA; NA]	18/142 (12,7)	NA [NA; NA]	0,344 [0,148; 0,798]	0,0093
<b>Dyslipidaemie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	10/149 (6,7)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	2,75E7 [0,000; NA]	0,0044
<b>Hypokaliaemie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	10/149 (6,7)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5)	NA [NA; NA]	1,504 [0,502; 4,509]	0,463
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen (SOC)</b>						
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	96/149 (64,4)	7,0 [5,6; 12,3]	59/142 (41,5)	12,6 [9,2; 40,9]	1,397 [1,005; 1,942]	0,0452
<b>Arthralgie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	39/149 (26,2)	NA [NA; NA]	20/142 (14,1)	45,1 [NA; NA]	1,295 [0,744; 2,253]	0,3596
<b>Rückenschmerzen (PT)</b>						

Studie CROWN Safety-Analyseset	Lorlatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Crizotinib	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Safety-Analyseset	27/149 (18,1)	NA [NA; NA]	20/142 (14,1)	NA [31,9; NA]	0,800 [0,437; 1,465]	0,4689
<b>Muskelkrämpfe (PT)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	7/149 (4,7)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4)	NA [NA; NA]	2,438 [0,493; 12,048]	0,2596
<b>Myalgie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	19/149 (12,8)	50,0 [50,0; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	2,008 [0,781; 5,163]	0,1406
<b>Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend (PT)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	4/149 (2,7)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	0,403 [0,107; 1,518]	0,1674
<b>Schmerz in den Extremitäten (PT)</b>						
Safety-Analyseset	27/149 (18,1)	NA [NA; NA]	13/142 (9,2)	NA [NA; NA]	1,508 [0,762; 2,981]	0,2349
<b>Schmerzen des Bewegungsapparates (PT)</b>						
Safety-Analyseset	5/149 (5,4)	NA [NA; NA]	0/142 (3,5)	NA [NA; NA]	2,2E7 [0,000; NA]	0,1132
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildung (einschl. Cysten und Polypen) (SOC)</b>						
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildung (einschl. Cysten und Polypen) (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	7/149 (4,7)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [40,3; NA]	0,515 [0,152; 1,746]	0,2789
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>						
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	102/149 (68,5)	4,6 [3,5; 9,1]	76/142 (53,5)	7,9 [5,3; 15,6]	1,199 [0,886; 1,623]	0,2399
<b>Schwindelgefühl (PT)</b>						
Safety-Analyseset	19/149 (12,8)	NA [NA; NA]	21/142 (14,8)	NA [NA; NA]	0,563 [0,294; 1,076]	0,0783
<b>Dysgeusie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	9/149 (6,0)	NA [NA; NA]	23/142 (16,2)	NA [NA; NA]	0,320 [0,147; 0,694]	0,0024
<b>Kopfschmerzen (PT)</b>						
Safety-Analyseset	33/149 (22,1)	NA [NA; NA]	28/142 (19,7)	NA [NA; NA]	0,814 [0,484; 1,369]	0,4362
<b>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</b>						
Safety-Analyseset	15/149 (10,1)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	3,729 [1,061; 13,108]	0,0281
<b>Periphere Neuropathie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	12/149 (8,1)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	2,34E7 [0,0000; NA]	0,0030
<b>Parästhesie (PT)</b>						

Studie CROWN Safety-Analyseset	Lorlatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Crizotinib	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Safety-Analyseset	23/149 (15,4)	NA [NA; NA]	7/142 (4,9)	NA [NA; NA]	2,641 [1,120; 6,230]	0,0212
<b>Periphere sensorische Neuropathie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	10/149 (6,7)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4)	NA [NA; NA]	4,526 [0,989; 20,716]	0,0329
<b>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>						
<b>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	47/149 (31,5)	NA [NA; NA]	25/142 (17,6)	NA [25,9; NA]	1,528 [0,932; 2,508]	0,0904
<b>Angst (PT)</b>						
Safety-Analyseset	13/149 (8,7)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5)	NA [NA; NA]	1,642 [0,570; 4,733]	0,3541
<b>Schlaflosigkeit (PT)</b>						
Safety-Analyseset	14/149 (9,4)	NA [NA; NA]	13/142 (9,2)	NA [NA; NA]	0,832 [0,380; 1,821]	0,6397
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>						
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	25/149 (16,8)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0)	NA [NA; NA]	1,740 [0,818; 3,702]	0,1455
<b>Proteinurie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	12/149 (6,7)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7)	NA [NA; NA]	7,880 [1,005; 61,798]	0,0203
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>						
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	80/149 (53,7)	13,8 [6,5; 39,1]	67/142 (47,2)	14,9 [5,7; 26,0]	0,918 [0,658; 1,279]	0,612
<b>Husten (PT)</b>						
Safety-Analyseset	26/149 (17,4)	NA [NA; NA]	27/142 (19,0)	NA [32,7; NA]	0,639 [0,366; 1,118]	0,1144
<b>Dyspnoe (PT)</b>						
Safety-Analyseset	33/149 (22,1)	NA [NA; NA]	25/142 (17,6)	NA [40,1; NA]	0,979 [0,575; 1,669]	0,9428
<b>Husten mit Auswurf (PT)</b>						
Safety-Analyseset	12/149 (8,1)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8)	NA [NA; NA]	2,038 [0,641; 6,478]	0,2185
<b>Oropharyngeale Schmerzen (PT)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	10/149 (6,7)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6)	NA [NA; NA]	0,859 [0,328; 2,253]	0,7591
<b>Pleuraerguss (PT)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	8/149 (5,4)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6)	NA [NA; NA]	0,753 [0,279; 2,035]	0,5746
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>						



Studie CROWN Safety-Analyseset	Lorlatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Crizotinib	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	66/149 (44,3)	33,0 [12,9; NA]	29/142 (20,4)	NA [NA; NA]	1,899 [1,219; 2,957]	0,0039
<b>Pruritus (PT)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	8/149 (5,4)	NA [NA; NA]	7/142 (4,9)	NA [NA; NA]	0,658 [0,218; 1,986]	0,4544
<b>Exanthem (PT)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA
<b>Ausschlag (PT)</b>						
Safety-Analyseset	17/149 (11,4)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7)	NA [NA; NA]	1,019 [0,461; 2,255]	0,9627
<b>Dermatitis akneiform (PT)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	2/149 (1,3)	NB	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	2,18E7 [0,000, NA]	0,2591
<b>Gefäßberkrankungen (SOC)</b>						
<b>Gefäßberkrankungen (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	41/149 (27,5)	NA [NA; NA]	21/142 (14,8)	29,6 [29,6; NA]	1,524 [0,893; 2,601]	0,1198
<b>Hypertonie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	33/149 (22,1)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8)	NA [NA; NA]	6,068 [2,131; 17,279]	0,0001
<b>Hypotonie (PT)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	0,067 [0,007; 0,680]	0,006
<b>Erkrankungen des Immunsystems (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	10/149 (6,7)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4)	NA [NA; NA]	2,731 [0,574; 13,005]	0,1905
<p>Quelle: (87)</p> <p>Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, Vorhandensein von ZNS-Metastasen und Ethnie analysiert.</p> <p>a: Endpunkt zusätzlich aufgeführt, da Ergebnisse aus der ALTA-1L Studie vorliegen.</p> <p>b: Wenn mindestens in einem Studienarm kein Ereignis vorlag oder wenn in ALTA-1L kein <i>Hazard Ratio</i> berichtet wurde oder wenn für den indirekten Vergleich kein <i>Hazard Ratio</i> berechnet werden konnte wurde ein Relatives Risiko berechnet. Um das RR rechnen zu können wurden in jedem Behandlungsarm 0,5 Ereignisse dazu addiert, für die p-Werte wurde ein Chi-Quadrat-Test verwendet.</p> <p>n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe</p> <p>HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (<i>Not Applicable</i>); NB: nicht berechnet; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)</p>						

Tabelle 24: Ergebnisse für Häufige SUE (Inzidenz  $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm in einer Studie) nach SOC und PT – CROWN (Safety-Population)

Studie: CROWN	Lorlatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Crizotinib	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Pat mit $\geq 1$ SUE	57/149 (38,3)	NA [33,5; NA]	44/142 (31,0)	29,9 [23,0; NA]	0,894 [0,594; 1,345]	0,5919
<b>Herzerkrankungen (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	8/149 (5,4)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5)	NA [NA; NA]	0,986 [0,309; 3,142]	0,9811
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	3/149 (2,0)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	0,603 [0,112; 3,236]	0,5519
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	5/149 (3,4)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5)	NA [NA; NA]	0,711 [0,198; 2,559]	0,6002
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	24/149 (16,1)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5)	NA [NA; NA]	1,022 [0,486; 2,146]	0,9547
<b>Pneumonie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	9/149 (6,0)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5)	NA [NA; NA]	1,175 [0,386; 3,580]	0,7763
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	8/149 (5,4)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7)	NA [NA; NA]	6,571 [0,810; 53,296]	0,0424
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Polypen) (SOC)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	3/149 (2,0)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	0,450 [0,072; 2,807]	0,3818
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	16/149 (10,7)	NA [NA; NA]	7/142 (4,9)	NA [NA; NA]	1,715 [0,697; 4,215]	0,2344
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	7/149 (4,7)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4)	NA [NA; NA]	1,306 [0,244; 7,001]	0,755
<p>Quelle: (87)</p> <p>Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, Vorhandensein von ZNS-Metastasen und Ethnie analysiert.</p> <p>a: Endpunkt zusätzlich aufgeführt, da Ergebnisse aus der ALTA-1L-Studie vorliegen.</p> <p>n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (<i>Not Applicable</i>); PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)</p>						

Tabelle 25: Ergebnisse für Häufige UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  (Inzidenz  $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm einer Studie) nach SOC und PT – CROWN (Safety-Population)

Studie CROWN	Lorlatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Crizotinib	
Safety - Analyseset	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
UE CTCAE Grad $\geq 3$	123/149 (82,6)	4,3 [2,8; 6,2]	88/142 (62,0)	5,6 [4,6; 9,5]	1,258 [0,953; 1,661]	0,1026
<b>Endpunkt: Verträglichkeit (Patienten mit <math>\geq 1</math> CTCAE Grad <math>\geq 3</math>)</b>						
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>						
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	6/149 (4,0)	NA [NA; NA]	17/142 (12,0)	NA [NA; NA]	0,220 [0,083; 0,579]	0,0009
<b>Neutropenie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	NA [NA; NA]	13/142 (9,2)	NA [NA; NA]	0,052 [0,007; 0,400]	<,0001
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>						
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	7/149 (4,7)	NA [NA; NA]	7/142 (4,9)	NA [NA; NA]	0,652 [0,216; 1,963]	0,4436
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>						
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	13/149 (8,7)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7)	NA [NA; NA]	0,884 [0,389; 2,010]	0,7687
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>						
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	20/149 (13,4)	NA [NA; NA]	13/142 (9,2)	NA [NA; NA]	0,754 [0,351; 1,620]	0,4681
<b>Untersuchungen (SOC)</b>						
<b>Untersuchungen (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	63/149 (42,3)	38,7 [18,5; NA]	45/142 (31,7)	NA [NA; NA]	1,001 [0,674; 1,487]	0,9835
<b>Alaninaminotransferase erhöht (PT)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	4/149 (2,7)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	0,480 [0,125; 1,836]	0,2766
<b>Amylase erhöht (PT)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7)	NA [NA; NA]	0,3178 <sup>b</sup> [0,013; 7,737]	0,3048 <sup>b</sup>
<b>Aspartataminotransferase erhöht (PT)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	3/149 (2,0)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5)	NA [NA; NA]	0,402 [0,085; 1,892]	0,2347
<b>Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	3/149 (2,0)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	0,276 [0,055; 1,376]	0,0934
<b>Lipase erhöht (PT)<sup>a</sup></b>						

<b>Studie CROWN</b>	<b>Lorlatinib</b>		<b>Crizotinib</b>		<b>Lorlatinib vs. Crizotinib</b>	
<b>Safety - Analyseset</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>Median (Monate) [95 %-KI]</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>Median (Monate) [95 %-KI]</b>	<b>HR [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Safety-Analyseset	7/149 (4,7)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5)	NA [NA; NA]	0,977 [0,295; 3,236]	0,9703
<b>Cholesterin im Blut erhöht (PT)</b>						
Safety-Analyseset	14/149 (9,4)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	27,647 <sup>b</sup> [1,664; 459, 173]	0,0002 <sup>b</sup>
<b>Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT)</b>						
Safety-Analyseset	9/149 (6,0)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	1,190 [0,413; 3,425]	0,7484
<b>Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</b>						
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7)	NA [NA; NA]	0,000 [0,000; NA]	<,0001
<b>Gewicht erhöht (PT)</b>						
Safety-Analyseset	30/149 (20,1)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	6,742 [2,037; 22,316]	0,0003
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC)</b>						
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	47/149 (31,5)	NA [NA; NA]	21/142 (14,8)	NA [NA; NA]	1,766 [1,046; 2,980]	0,0319
<b>Hypercholesterinämie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	15/149 (10,1)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	2,33E7 [0,000; NA]	0,002
<b>Hypertriglyzeridämie (PT)</b>						
Safety-Analyseset	29/149 (19,5)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	2,42E7 [0,000; NA]	< 0,0001
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Papillen) (SOC)</b>						
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Papillen) (SOC)<sup>a</sup></b>						
Safety-Analyseset	5/149 (3,4)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	0,809 [0,175; 3,738]	0,7857
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>						
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	11/149 (7,4)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8)	NA [NA; NA]	1,684 [0,526, 5,398]	0,3749
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>						
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	14/149 (9,4)	NA [NA; NA]	9/142 (6,3)	NA [NA; NA]	1,125 [0,479; 2,638]	0,787
<b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>						
<b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	18/149 (12,1)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8)	NA [NA; NA]	2,759 [0,907; 8,391]	0,0629
<b>Hypertonie (PT)</b>						

Studie CROWN	Lorlatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Crizotinib	
Safety - Analyseset	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Safety-Analyseset	17/149 (11,4)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7)	NA [NA; NA]	10,504 [1,374; 80,283]	0,005
<b>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>						
Safety-Analyseset	9/149 (6,0)	NA [NA; NA]	0/142 (0,00)	NA [NA; NA]	2,51E7 [0,000; NA]	0,0078
<p>Quelle: (87)</p> <p>Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, Vorhandensein von ZNS-Metastasen und Ethnie analysiert.</p> <p>a: Endpunkt zusätzlich aufgeführt, da Ergebnisse aus der ALTA-1L-Studie vorliegen.</p> <p>b: Wenn mindestens in einem Studienarm kein Ereignis vorlag oder wenn in ALTA-1L kein <i>Hazard Ratio</i> berichtet wurde oder wenn für den indirekten Vergleich kein <i>Hazard Ratio</i> berechnet werden konnte wurde ein Relatives Risiko berechnet.</p> <p>n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe</p> <p>CTCAE Grad <math>\geq</math> 3: Schwere UE; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht zutreffend (<i>Not Applicable</i>); PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); ZNS: Zentralnervensystem</p>						

Tabelle 26: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT – CROWN

Studie CROWN	Lorlatinib	Crizotinib
	n/N (%)	n/N (%)
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	11/149 (7,4)	14/142 (9,9)
<b>Maßgebliche Analyse</b>		
<b>Endpunkt: Verträglichkeit (Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte)</b>		
<b>Herzerkrankungen (SOC)</b>		
<b>Herzerkrankungen (SOC)</b>		
Safety-Analyseset	3/149 (2,0)	2/142 (1,4)
<b>Herzversagen (PT)</b>		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	0/142 (0,0)
<b>Funktionsstörung des linken Ventrikels (PT)</b>		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	0/142 (0,0)
<b>Bradykardie (PT)</b>		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	1/142 (0,7)
<b>Myokarditis (SOC)</b>		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
<b>Augenerkrankungen (SOC)</b>		
<b>Augenerkrankungen (SOC)</b>		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	2/142 (1,4)
<b>Rindenblindheit (PT)</b>		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
<b>Sehverschlechterung (PT)</b>		

<b>Studie CROWN</b>	<b>Lorlatinib</b>	<b>Crizotinib</b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	11/149 (7,4)	14/142 (9,9)
<b>Maßgebliche Analyse</b>		
<b>Endpunkt: Verträglichkeit (Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte)</b>		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
<b>Brustkorbschmerz (PT)</b>		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)</b>		
<b>Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)</b>		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	2/142 (1,4)
<b>Leberfunktion anomal (PT)</b>		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
<b>Leberverletzung (PT)</b>		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>		
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
<b>Tuberkulose (PT)</b>		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>		
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
<b>Subdurales Hämatom (PT)</b>		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
<b>Untersuchungen (SOC)</b>		
<b>Untersuchungen (SOC)</b>		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	2/142 (1,4)
<b>Alaninaminotransferase erhöht (PT)</b>		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
<b>Aspartataminotransferase erhöht (PT)</b>		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
<b>Elektrokardiogramm QT verlängert (PT)</b>		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</b>		
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</b>		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	0/142 (0,0)

<b>Studie CROWN</b>	<b>Lorlatinib</b>	<b>Crizotinib</b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	11/149 (7,4)	14/142 (9,9)
<b>Maßgebliche Analyse</b>		
<b>Endpunkt: Verträglichkeit (Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte)</b>		
<b>Hyperlipidämie (PT)</b>		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	0/142 (0,0)
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)</b>		
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)</b>		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	0/142 (0,0)
<b>Follikelzentrisches Lymphom, Follikelgrad I, II, III (PT)</b>		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	0/142 (0,0)
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>		
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>		
Safety-Analyseset	2/149 (1,3)	2/142 (1,4)
<b>Periphere Neuropathie (PT)</b>		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	0/142 (0,0)
<b>Thalamusblutung (PT)</b>		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	0/142 (0,0)
<b>Hirnfarkt (PT)</b>		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
<b>Verlust des Bewusstseins (PT)</b>		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
<b>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>		
<b>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>		
Safety-Analyseset	3/149 (2,0)	0/142 (0,0)
<b>Verwirrtheitszustand (PT)</b>		
Safety-Analyseset	2/149 (1,3)	0/142 (0,0)
<b>Alptraum (PT)</b>		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	0/142 (0,0)
<b>Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)</b>		
<b>Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)</b>		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	1/142 (0,7)
<b>Proteinurie (PT)</b>		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	0/142 (0,0)
<b>Akute Nierenschädigung (PT)</b>		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	5/142 (3,5)

<b>Studie CROWN</b>	<b>Lorlatinib</b>	<b>Crizotinib</b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	11/149 (7,4)	14/142 (9,9)
<b>Maßgebliche Analyse</b>		
<b>Endpunkt: Verträglichkeit (Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte)</b>		
<b>Pneumonitis (PT)</b>		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	2/142 (1,4)
<b>Dyspnoe (PT)</b>		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
<b>Pleuraerguss (PT)</b>		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	3/142 (2,1)
<p>Quelle: Tabelle 1006.2.2000.5 in (73)  n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe  PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)</p>		



## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin); 2020 [Abgerufen am: 03.05.2021]. Abrufbar unter: URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6472/2020-04-02\\_AM-RL-XII\\_Atezolizumab\\_D-486\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6472/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-486_TrG.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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); 2016 [Abgerufen am: 23.03.2021]. Abrufbar unter: URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16\\_AM-RI-XII\\_Crizotinib\\_nAWG\\_D-205\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-RI-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A15-59 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2016 [Abgerufen am: 02.07.2021]. Abrufbar unter: URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Crizotinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf).
4. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn M-O, Maintz C et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer* 2021; 152:174–84.
5. Fallet V, Cadranel J, Doubre H, Toper C, Monnet I, Chinet T et al. Prospective screening for ALK: clinical features and outcome according to ALK status. *Eur J Cancer* 2014; 50(7):1239–46.
6. Elsayed M, Bozorgmehr F, Kazdal D, Volckmar A-L, Sültmann H, Fischer JR et al. Feasibility and Challenges for Sequential Treatments in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *Front Oncol* 2021 [Abgerufen am: 27.05.2021]; 11:670483. Abrufbar unter: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8096170/pdf/fonc-11-670483.pdf>.
7. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 2017; 389(10072):917–29.
8. 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. *The Lancet Oncology* 2018; 19(12):1654–67.
9. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(23):2167–77.
10. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(25):2385–94.
11. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18(12):1590–9.
12. Felip E, Shaw AT, Bearz A, Camidge DR, Solomon BJ, Bauman JR 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. *Ann Oncol* 2021 [Abgerufen am: 27.05.2021]; 32(5):620–30. Abrufbar unter: URL: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2900129-0>.
13. Frost N, Christopoulos P, Kauffmann-Guerrero D, Stratmann J, Riedel R, Schaefer M et al. Lorlatinib in pretreated ALK- or ROS1-positive lung cancer and impact of TP53 co-mutations: results from the German early access program. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2021; 13:1758835920980558.
  14. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018; 379(21):2027–39.
  15. Novello S, Mazières J, Oh I-J, Castro J de, Migliorino MR, Helland Å et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol* 2018; 29(6):1409–16.
  16. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009 [Abgerufen am: 14.05.2021]; 27(26):4247–53. Abrufbar unter: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2744268/pdf/zlj4247.pdf>.
  17. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018; 2021 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile).
  18. Griesinger F, Roper J, Pöttgen C, Willborn KC, Eberhardt WEE. Brain metastases in ALK-positive NSCLC - time to adjust current treatment algorithms. *Oncotarget* 2018 [Abgerufen am: 20.05.2021]; 9(80):35181–94. Abrufbar unter: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6205553/pdf/oncotarget-09-35181.pdf>.
  19. Aldea M, Besse B, Hendriks LEL. ALK Inhibitors in ALK-positive NSCLC with Central Nervous System Metastases. *European Oncology & Haematology* 2020 [Abgerufen am: 20.05.2021]; 16(1):18. Abrufbar unter: URL: [https://touchoncology.com/wp-content/uploads/sites/2/2020/08/touchONC\\_EU\\_16.1\\_p18-21.pdf](https://touchoncology.com/wp-content/uploads/sites/2/2020/08/touchONC_EU_16.1_p18-21.pdf).
  20. Shaw AT, Bauer TM, Marinis F de, Felip E, Goto Y, Liu G et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(21):2018–29.
  21. Fuchs J, Früh M, Papachristofilou A, Bubendorf L, Häuptle P, Jost L et al. Resection of isolated brain metastases in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients – evaluation of outcome and prognostic factors: A retrospective multicenter study. *PLOS ONE* 2021; 16(6):e0253601.
  22. Guérin A, Sasane M, Zhang J, Culver KW, Dea K, Nitulescu R et al. Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. *Journal of medical economics* 2015; 18(4):312–22.
  23. Petrelli F, Lazzari C, Ardito R, Borgonovo K, Bulotta A, Conti B et al. Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: A systematic review and pooled analysis of 21 studies. *PLOS ONE* 2018; 13(7):e0201425.
  24. Roughley A, Damonte E, Taylor-Stokes G, Rider A, Munk VC. Impact of Brain Metastases on Quality of Life and Estimated Life Expectancy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Value Health* 2014; 17(7):A650.
  25. Walker MS, Wong W, Ravelo A, Miller PJE, Schwartzberg LS. Effect of Brain Metastasis on Patient-Reported Outcomes in Advanced NSCLC Treated in Real-World Community Oncology Settings. *Clin Lung Cancer* 2018; 19(2):139–47.

26. Noh T, Walbert T. Brain metastasis: clinical manifestations, symptom management, and palliative care. *Handb Clin Neurol* 2018; 149:75–88.
27. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30(4):419–25.
28. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Lungenkarzinom; 2018 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-007OL\\_I\\_S3\\_Lungenkarzinom\\_2018-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_I_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf).
29. Bauer TM, Shaw AT, Johnson ML, Navarro A, Gainor JF, Thurm H et al. Brain Penetration of Lorlatinib: Cumulative Incidences of CNS and Non-CNS Progression with Lorlatinib in Patients with Previously Treated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Target Oncol* 2020; 15(1):55–65.
30. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov* 2016; 6(10):1118–33.
31. Naito T, Shiraishi H, Fujiwara Y. Brigatinib and lorlatinib: their effect on ALK inhibitors in NSCLC focusing on resistant mutations and central nervous system metastases. *Jpn J Clin Oncol* 2021; 51(1):37–44.
32. Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Lin C-C, Soo RA et al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37(16):1370–9.
33. Johnson TW, Richardson PF, Bailey S, Brooun A, Burke BJ, Collins MR et al. Discovery of (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(metheno)pyrazolo[4,3-h]2,5,11-benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ros oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK-resistant mutations. *J Med Chem* 2014; 57(11):4720–44.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen-V: Beratungsanforderung 2021-B-135; 2021.
35. Bauer TM, Felip E, Solomon BJ, Thurm H, Peltz G, Chioda MD et al. Clinical Management of Adverse Events Associated with Lorlatinib. *Oncologist* 2019 [Abgerufen am: 10.09.2021]; 24(8):1103–10. Abrufbar unter: URL: <https://theoncologist.online-library.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1634/theoncologist.2018-0380?download=true>.
36. Solomon BJ, Bauer TM, Ignatius Ou S-H, Liu G, Hayashi H, Bearz A et al. Post Hoc Analysis of Lorlatinib Intracranial Efficacy and Safety in Patients With ALK-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer From the Phase III CROWN Study. *J Clin Oncol* 2022 [Abgerufen am: 14.06.2022]:JCO2102278. Abrufbar unter: URL: <https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.21.02278>.
37. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D-W et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* 2020; 31(8):1056–64.
38. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JCH, Han J-Y, Hochmair MJ et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naïve ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(31):3592–603.
39. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC, Han J-Y, Hochmair MJ et al. Brigatinib versus Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitor-Naïve Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Final Results of the Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac*

Oncol 2021; 16(12):2091–108. Abrufbar unter: URL: <https://dialog.proquest.com/professional/docview/2574428576?accountid=207779>.

40. Kuang S, Leighl NB. Lorlatinib in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Cell* 2021; 39(1):25–7.
41. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2017; 377(9):829–38.
42. Solomon B, Bauer T, Mok T, Liu G, Mazieres J, Marinis F de et al. Updated Efficacy and Safety From the Phase 3 CROWN Study of First-Line Lorlatinib vs Crizotinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Presented at the AACR Annual Meeting 2022, April 8-13, 2022; New Orleans, Louisiana, USA; 2022.
43. Solomon B, Bauer TM, Felip E, Liu G, Mazieres J, Marinis F de et al. Progression-free survival with subsequent anticancer therapies from a phase 3 trial of lorlatinib in treatment-naïve patients with ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Presented at the 2022 ASCO Annual Meeting, June 3-7, 2022; Chicago, IL.; 2022.
44. ClinicalTrials.gov. ALTA-1L Study: A Study of Brigatinib Versus Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase Positive (ALK+) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants: NCT02737501, AP26113-13-301|U1111-1210-4363|2015-003447-19; 2021 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737501>.
45. Takeda GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Brigatinib (Alunbrig®): Modul 4 B; 2020 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3699/2020\\_04\\_24\\_Modul4B\\_Brigatinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3699/2020_04_24_Modul4B_Brigatinib.pdf).
46. Pfizer Europe MA EEIG. Interim Clinical Study Report: Protocol B7461006; 2020.
47. Pfizer Europe MA EEIG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lorlatinib (Lorviqua®), Modul 4 A: Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.; 2022 [Abgerufen am: 10.06.2022]. Abrufbar unter: URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5593/2022\\_02\\_23\\_Modul4A\\_Lorlatinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5593/2022_02_23_Modul4A_Lorlatinib.pdf).
48. Gogtay N, Ranganathan P, Aggarwal R. Understanding estimands. *Perspectives in Clinical Research* 2021; 12(2):106–12. Abrufbar unter: URL: <https://www.picronline.org/article.asp?issn=2229-3485;year=2021;volume=12;issue=2;spage=106;epage=112;au-last=Gogtay>.
49. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet* 2017 [Abgerufen am: 06.07.2017]; 390(10089):29–39.
50. Gainor JF, Tseng D, Yoda S, Dagogo-Jack I, Friboulet L, Lin JJ et al. Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precision Oncology* 2017; (1):1–13.
51. Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M et al. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV *ROS1*-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2018; 13(11):1717–26.
52. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer* 2015; 88(1):108–11.

53. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo W-L, Shen Z, Tan W et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol* 2011; 29(15):e443-5.
54. Metro G, Lunardi G, Floridi P, Pascali JP, Marcomigni L, Chiari R et al. CSF Concentration of Crizotinib in Two ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with CNS Metastases Deriving Clinical Benefit from Treatment. *J Thorac Oncol* 2015; 10(5):e26-e27.
55. Owen S, Souhami L. The Management of Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol* 2014; 4:248. Abrufbar unter: URL: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2014.00248>.
56. Ali A, Goffin JR, Arnold A, Ellis PM. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. *Curr Oncol* 2013; 20(4):e300-6.
57. Chamberlain MC, Baik CS, Gadi VK, Bhatia S, Chow LQ. Systemic therapy of brain metastases: non-small cell lung cancer, breast cancer, and melanoma. *Neuro-oncology* 2017; 19(1):i1-i24.
58. Shaw MG, Ball DL. Treatment of brain metastases in lung cancer: strategies to avoid/reduce late complications of whole brain radiation therapy. *Current treatment options in oncology* 2013; 14(4):553–67.
59. Brown PD, Asher AL, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK et al. NCCTG N0574 (Alliance): A phase III randomized trial of whole brain radiation therapy (WBRT) in addition to radiosurgery (SRS) in patients with 1 to 3 brain metastases. (Abstract LBA4); 2015 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.18\\_suppl.lba4](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.18_suppl.lba4).
60. Chang E, Wefel J, Hess K, Allen P, Lang F, Kornguth D et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10(11):1037–44.
61. Landi L, Cappuzzo F. Achievements and future developments of ALK-TKIs in the management of CNS metastases from ALK-positive NSCLC. *Transl Lung Cancer Res* 2016; 5(6):579–87.
62. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D et al. Overall Response Rate, Progression-Free Survival, and Overall Survival With Targeted and Standard Therapies in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: US Food and Drug Administration Trial-Level and Patient-Level Analyses. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(9):1008–14.
63. Marinis F de, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2008; 3(1):30–6.
64. Singh G, Rees JH, Sander JW. Seizures and epilepsy in oncological practice: causes, course, mechanisms and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(4):342–9.
65. Lee MH, Kong D-S, Seol HJ, Nam D-H, Lee J-I. Risk of seizure and its clinical implication in the patients with cerebral metastasis from lung cancer. *Acta Neurochir (Wien)* 2013; 155(10):1833–7.
66. Louie AV, Chan E, Hanna M, Bauman GS, Fisher BJ, Palma DA et al. Assessing fitness to drive in brain tumour patients: a grey matter of law, ethics, and medicine. *Curr Oncol* 2013; 20(2):90–6.
67. Krebsliga Schweiz. Hirntumoren und Hirnmetastasen bei Erwachsenen: Eine Information der Krebsliga für Betroffene und Angehörige; 2009.

68. Gandhi L, Ou S-HI, Shaw AT, Barlesi F, Dingemans A-MC, Kim D-W et al. Efficacy of alectinib in central nervous system metastases in crizotinib-resistant ALK-positive non-small-cell lung cancer: Comparison of RECIST 1.1 and RANO-HGG criteria. *European Journal of Cancer* 2017; 82:27–33. Abrufbar unter: URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804917309747>.
69. Gállego Pérez-Larraya J, Lahutte M, Petirena G, Reyes-Botero G, González-Aguilar A, Houillier C et al. Response assessment in recurrent glioblastoma treated with irinotecan-bevacizumab: comparative analysis of the Macdonald, RECIST, RANO, and RECIST + F criteria. *Neuro-oncology* 2012; 14(5):667–73. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22492961>.
70. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1365: Lorlatinib (NSCLC) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Dossierbewertung, Auftrag A22-31, Version 1.0, Stand 30.05.2022]; 2022.
71. Pfizer Europe MA EEIG. B7461006 Zusatzanalysen Efficacy (Data Cut-Off 20SEP2021); 2022.
72. Pfizer Europe MA EEIG. B7461006 Zusatzanalysen PRO (Data Cut-Off 20SEP2021); 2022.
73. Pfizer Europe MA EEIG. B7461006 Zusatzanalysen Safety (Data Cut-Off 20SEP2021); 2022.
74. Pfizer Europe MA EEIG. B7461006 Zusatzanalysen Patientencharakteristika; 2022.

## 5.2 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	06.06.2022
Stellungnahme zu	Lorlatinib/ Lorviqua®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 01. Juni 2022 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Lorlatinib des pharmazeutischen Herstellers Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht. Lorlatinib ist als Monotherapie indiziert für die Behandlung von Erwachsenen mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.</p> <p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt als Hersteller der zugelassenen Substanz Amivantamab (Rybrevant®) Stellung. Für Amivantamab laufen derzeit klinische Studien im Indikationsgebiet NSCLC.</p> <p>Der Nutzenbewertung des IQWiG ist folgendes Zitat zu entnehmen (S.44, Z. 2ff):</p> <p><i>„Der pU überträgt die Anteile jedoch ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit NSCLC. Dies kann potenziell zu einer Überschätzung für diesen Anteilswert führen, da das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) häufiger in einem späteren Stadium diagnostiziert wird als das NSCLC [24,25].“</i></p> <p>Bezugnehmend auf das obenstehende Zitat nimmt Janssen zu folgendem allgemeinen Aspekt Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eignung der Anteilswerte für das fortgeschrittene NSCLC</li> </ul>	<p>Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird die prognostizierte Inzidenz für 2021 (60 333 Patientinnen und Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.</p> <p>Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 % (44 405 bis 50 439 Patientinnen und Patienten).</li> <li>Davon befinden sich 51,8 % bis 61,6 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB und IV bei Erstdiagnose (23 002 bis 31 070 Patientinnen und Patienten). Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in Stadium I und IIA, die im Jahr 2021 in Stadium IV progredieren beträgt 5 866 bis 8 364 Patientinnen und Patienten. In der Summe beträgt die Anzahl 28 868 bis 39 434 Patientinnen und Patienten im Tumorstadium IIIB und IV.</li> <li>Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 % der Fälle durchgeführt (22 200 bis 37 896 Patientinnen und Patienten).</li> <li>Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ALK-Mutation liegt bei 2 % bis 3,9 % (444 bis 1478 Patientinnen und Patienten).</li> <li>Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 88,3 % ergeben 392 bis 1305 Patientinnen und Patienten.</li> </ol> <p>Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.</p>
<p><b>Eignung der Anteilswerte für das fortgeschrittene NSCLC</b></p>	



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Berechnung der Anteilswerte für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB-IV) (Schritt 3) für die Zielpopulation von Lorlatinib wird von einem Anteil zwischen 48,90 % bis 63,60 % ausgegangen.</p> <p>Auf Grundlage der Tragenden Gründe des Beschlusses zu Osimertinib aus dem Jahr 2019 können jedoch Anteilswerte von 61,6 % bis 66,1 % für Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder höher angenommen werden (1).</p> <p>Daher ist Janssen der Meinung, dass die Anteilswerte für die Berechnung der Patienten mit fortgeschrittenem Stadium geeignet sind und keiner Überschätzung entsprechen.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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 – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)*. 2019 [Zugriff am: 14.06.2022]. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17\\_AM-RL-XII\\_Osimertinib\\_D-369\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf).

### 5.3 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	15.06.2022
Stellungnahme zu	Lorlatinib / Lorviqua®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Fehlende Anerkennung indirekter Vergleiche</b></p> <p>Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren von Lorlatinib (Lorviqua®) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein adjustierter indirekter Vergleich mittels Brückenkomparator vorgelegt. Dieser wird in der vorliegenden Dossierbewertung A22-31 vom IQWiG aus methodischen Gründen für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen nicht akzeptiert.</p> <p>Indirekte Vergleiche werden allerdings explizit in § 4 Abs. 7 AM-NutzenV als Möglichkeit zum Nachweis eines Zusatznutzens genannt, sofern keine direkt vergleichende Evidenz vorliegt oder die vorliegende direkt vergleichende Evidenz nicht ausreichend zur Bewertung des Zusatznutzens ist.</p> <p>Nach Auffassung von Amgen sollten indirekte Vergleiche – sofern keine direkt vergleichenden Daten vorliegen oder diese nicht ausreichen – als bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens eines Arzneimittels akzeptiert und herangezogen werden.</p> <p>Auch ein Unterschied in der Studiendauer sollte nicht dazu führen, dass adjustierte indirekte Vergleiche nicht durchgeführt und bewertet werden, insbesondere wenn sich diese im Fall des für den indirekten Vergleich gewählten Analyseverfahrens, wie im vorliegenden Fall, nicht auf die Schätzung der Effekte auswirkt.</p>	<p>Zum indirekten Vergleich</p> <p>Eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich ist die Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien.</p> <p>Bezüglich des Studiendesigns sind sich die beiden Studien CROWN und ALTA-1L ähnlich, außerdem in Bezug auf die Anwendung des Brückenkomparators Crizotinib.</p> <p>Hinsichtlich der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen der Studien CROWN und ALTA-1L sind die demografischen und klinischen Charakteristika hinreichend vergleichbar. Unterschiede bestehen jedoch in der erlaubten Vorbehandlung zwischen den beiden Studien. So hatten bereits ca. 27 % der Patientinnen und Patienten in der Studie ALTA-1L eine Chemotherapie zur Behandlung im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten, die im Gegensatz dazu in der Studie CROWN nicht erlaubt war.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten in beiden Studien erhielten als Folgetherapie vornehmlich ALK-Inhibitoren. In der Studie ALTA-1L wurden mehr Patientinnen und Patienten im Crizotinib-Arm anschließend mit Brigatinib (53,3 % vs. CROWN 11,6 %) behandelt, da sie bei einer Krankheitsprogression zu Brigatinib wechseln konnten. Ein Behandlungswechsel war in der Studie CROWN nicht erlaubt. Eine weitere Folgetherapie in beiden Studien war Alectinib.</p> <p>Zusammenfassend sind zwischen den Studien CROWN und ALTA-1L Unterschiede bei der geplanten Dauer der Nachbeobachtung und der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten vorhanden. Eine hinreichende Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Crizotinib wird trotz der Unterschiede nicht grundsätzlich infrage gestellt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

-

#### 5.4 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	20.06.2022
Stellungnahme zu	Lorlatinib/Lorviqua® Verfahrensnummer: 2022-03-01-D-792
Stellungnahme von	Eisai GmbH Edmund-Rumpler-Straße 3 60549 Frankfurt am Main

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvima® (Wirkstoff Lenvatinib).</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Lenvima® umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• „Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.“ (Eisai 2022)</li><li>• „Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.“ (Eisai 2022)</li></ul> <p>„Lenvima® ist indiziert in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.“ (Eisai 2022)</p> <p>Im Rahmen des sog. LEAP-Studienprogrammes (Lenvatinib + Pembrolizumab) werden u.a. die folgenden Indikationserweiterungen angestrebt:</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab, Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-positive Tumormutationen bei Erwachsenen (vorläufiges Anwendungsgebiet). Die pivotale Phase-3 Studie MK-7902-006/E7080-G000-315/LEAP-006 läuft seit März 2019. Mit einer Einreichung bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) wird im März 2023 gerechnet.</li><li>• Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-small cell lung cancer, NSCLC) ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-positive Tumormutationen bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Therapie mit einem PD 1/PD-L1 Inhibitor und Platin-basierter Chemotherapie, sequenziell oder als Kombinationstherapie (Zweitlinientherapie, vorläufiges Anwendungsgebiet). Die pivotale Phase-3 Studie MK-7902-008/E7080-G000-316/LEAP-008 läuft seit Juni 2019. Mit einer Einreichung bei der EMA wird im Februar 2023 gerechnet.</li></ul> <p>Im Februar 2022 hat Eisai ein Beratungsgespräch für die geplante Erstlinienzulassung im nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (LEAP-006) beim G-BA wahrgenommen. Ein Beratungsgespräch für die Zweitlinienindikation (LEAP-008) ist für September 2022 reserviert.</p>	



Das für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Anwendungsgebiet von Lorviqua® lautet:

- „Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.“ (Pfizer 2022)

Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Lorlatinib/Lorviqua® im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.

#### Verwendung der bestverfügbaren Evidenz zur Bestimmung des Zusatznutzens

Im Bericht Nr. 1365 (A22-31) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird u.a. im Kapitel 2.2 (Fragestellung) die zweckmäßige Vergleichstherapie des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wiedergegeben (IQWiG 2022).

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden:

- Alectinib oder Brigatinib

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lorlatinib wurde vom Hersteller ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher vorgenommen, bei dem Lorlatinib (Studie CROWN) mit Brigatinib (Studie ALTA-1L) über den Brückenkomparator Crizotinib verglichen wurde. Über den indirekten Vergleich konnte für Lorlatinib gegenüber Brigatinib eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Crizotinib mit der Studie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Überlebens (<i>progressionfree survival</i>, PFS) nachgewiesen werden (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,585 [0,352; 0,974]; 0,039). Basierend unter anderem auf diesem statistisch signifikanten Vorteil beim PFS leitet der Hersteller in der Gesamtbewertung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Im Gegensatz dazu sieht das IQWiG in seiner Bewertung keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, da aus Sicht des IQWiG auf Basis des indirekten Vergleichs weder positive noch negative Effekte von Lorlatinib im Vergleich zu Brigatinib gezeigt wurden.</p> <p><u>Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens</u></p> <p>In seiner Bewertung betrachtet das IQWiG das PFS nicht und führt das PFS auch nicht in der Liste der <i>patientenrelevanten Endpunkte, die in die Bewertung mit eingehen sollen</i> (siehe Kapitel 2.4.1) mit auf. Eine Erläuterung, warum das PFS nicht als patientenrelevanter Endpunkt gesehen wird, findet sich im IQWiG-Bericht nicht.</p> <p>Das PFS ist ein in vielen Verfahren zur Nutzenbewertung kontrovers diskutierter Endpunkt. Grundsätzlich zählt das PFS zu den am häufigsten verwendeten primären Endpunkten bei Studien zur Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel in der palliativen Therapie. PFS als primärer Endpunkt wird in zahlreichen Fällen von Zulassungsbehörden wie der EMA oder der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) nicht nur gefordert, sondern auch als pivotaler Endpunkt für die Nutzen-Risiko-Abwägung zur Zulassung von Onkologika im palliativen Setting herangezogen. Wie auch schon im Rahmen von eigenen Nutzenbewertungsverfahren ausführlich dargelegt, erachtet Eisai den Endpunkt PFS als unmittelbar patientenrelevant.</p>	<p>CROWN auf der Seite von Lorlatinib und der Studie ALTLA-1L auf der Seite von Brigatinib vor.</p> <p>Im indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Bezüglich der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen, liegt keine hinreichende Ähnlichkeit bei der Operationalisierung dieser Endpunkte vor. Aufgrund des Unterschiedes in der Operationalisierung der Nachbeobachtung umfasst die Beobachtung in der Studie CROWN nur die (erste) Therapie mit Crizotinib wohingegen in der Studie ALTA-1L sowohl die (erste) Therapie mit Crizotinib als auch die nachfolgende Therapielinie mit Brigatinib umfasst sind. Die vorliegenden Daten sind für einen adjustierten indirekten Vergleich daher nicht geeignet. Ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.</p> <p>In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Lorlatinib gegenüber Brigatinib nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das PFS dient nicht nur als Parameter des Tumoransprechens im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen, sondern ist ebenfalls entscheidend für den Nachweis der Wirksamkeit und besitzt somit im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung. Das PFS bildet hierbei zum einen die Aktivität des Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt darüber hinaus zum anderen Aufschluss über die Remission, die Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung.</p> <p>Nicht zuletzt hat das Tumoransprechen Konsequenzen auf Therapieentscheidungen, die dem radiologischen Befund nachfolgen. Diese therapeutischen Konsequenzen betreffen die PatientInnen unmittelbar und sind demnach als patientenrelevant einzustufen.</p> <p>Ein Progress – also eine mindestens 20%-ige Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen (bei einem Wachstum von insgesamt mindestens 5 mm) oder die Bildung neuer Läsionen bzw. Metastasen laut RECIST-Kriterien (Eisenhauer 2009) – kann für die PatientInnen unmittelbar mit einer Verschlechterung der Tumor-assoziierten Symptomatik verbunden sein. Im Fall neuer Metastasen geht der Progress mit einer direkten Verschlechterung der Krankheitsprognose einher. Die Feststellung des Eintritts eines Progresses kann daher für die PatientInnen mit unmittelbarer Angst verbunden sein. Nicht zuletzt bleibt den PatientInnen durch das Verzögern des Progresses eine gegebenenfalls weitere Therapieumstellung erspart. Auch wegen der für die PatientInnen direkt erlebbaren Vorteile eines hinausgezögerten bzw. verhinderten Krankheitsprogresses erachten sowohl die EMA als auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte das PFS als klinisch relevanten Endpunkt, vorausgesetzt, dass der Behandlungseffekt bezüglich des PFS ausreichend groß ist, um etwaige Verträglichkeitsprobleme zu überwiegen (EMA 2012). Diese Meinung wird von diversen Fachgesellschaften</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geteilt, so z.B. der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO 2012) sowie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO 2013).</p> <p>Eisai teilt die Einschätzung des Herstellers, der Zulassungsbehörden sowie der medizinischen Fachgesellschaften bezüglich der Patientenrelevanz des PFS und bittet den G-BA daher, die Ergebnisse zum PFS im Rahmen der Nutzenbewertung onkologischer Präparate zur Behandlung von PatientInnen mit NSCLC in diesem sowie in zukünftigen Verfahren als patientenrelevant anzuerkennen und entsprechend bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß §35a SGB V: "Vemurafenib". Verfügbar unter: [https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme\\_ado\\_iqwig\\_vemurafenib\\_final.pdf](https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme_ado_iqwig_vemurafenib_final.pdf). Abgerufen am: 15.06.2022.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Verfügbar unter: [https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf). Abgerufen am: 15.06.2022. Berlin.
3. Eisai GmbH. Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Stand April 2022. Lenvatinib. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. Abgerufen am: 15.06.2022.
4. Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J. et al. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)*. European Journal of Cancer. 45 (2), S. 228-47.
5. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf). Abgerufen am: 15.06.2022.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1365. Lorlatinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5594/2022-03-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Lorlatinib-D-792.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5594/2022-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lorlatinib-D-792.pdf). Abgerufen am: 15.06.2022.
7. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Lorviqua® 25 mg/ 100 mg Filmtabletten. Stand April 2022. Lorlatinib. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. Abgerufen am: 15.06.2022.

## 5.5 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	20.06.2022
Stellungnahme zu	Lorlatinib/Lorviqua®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) sieht den Endpunkt „Zeit bis zur Progression im zentralen Nervensystem“ in der Endpunktkategorie Morbidität als patientenrelevant an.</p> <p>Das IQWiG erläutert, dass die Beurteilung ausschließlich auf bildgebende Verfahren (radiologischer Nachweis) beruht und somit keine von Patientinnen oder Patienten wahrnehmbare Symptomatik berücksichtigt. Das IQWiG schlussfolgert, dass damit die Operationalisierung des Endpunkts nicht unmittelbar patientenrelevant ist (1).</p> <p>MSD stimmt dem pU zu, dass der Endpunkt „Zeit bis zur Progression im zentralen Nervensystem“ in der Endpunktkategorie Morbidität als patientenrelevant angesehen werden sollte, da dieser Endpunkt ein häufiger und relevanter Ort des Progresses bei NSCLC-Patienten allgemein und bei NSCLC-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist. Zudem erläutert der G-BA in seinen Tragenden Gründen zum Ramucirumab-Verfahren (2020-02-15-D-515), dass der Endpunkt „Zeit bis zur Diagnose von ZNSMetastasen“ für die vorliegende Patientenpopulation klinische Relevanz aufweist und somit diesem Endpunkt ein relevanter Stellenwert beigemessen wird (2).</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1365 Lorlatinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 30.05.2022. [A22-31 - Lorlatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 \(g-ba.de\)](#) [letzter Zugriff: 15.06.2022]
2. G-BA Tragende Gründe. Ramucirumab. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib). Stand 20.08.2020. Zugriff unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Ramucirumab\\_D-515\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf)

## 5.6 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	21.Juni.2022
Stellungnahme zu	Lorlatinib / Lorviqua®  PFIZER Pharma GmbH  Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.06.2022 wurde die Nutzenbewertung zu Lorlatinib (Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lorlatinib - neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes NSCLC, ALK+ ohne vorherige ALK-Inhibitor Therapie) veröffentlicht (1). Die Roche Pharma AG vertreibt Arzneimittel mit hohem Stellenwert im deutschen Versorgungsalltag in der Indikation fortgeschrittenes ALK-positives Lungenkarzinom. Roche ist weiterhin bestrebt, wirksame innovative Therapien für Patienten in dieser Indikation zu entwickeln. Daher nimmt Roche folgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG für Lorlatinib.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Lorlatinib wird ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator Crizotinib zwischen den Studien CROWN (RCT Phase III, offen parallel; Lorlatinib vs. Crizotinib) und ALTA-1L (RCT Phase III, offen parallel; Brigatinib vs. Crizotinib) vorgelegt (2). Prinzipiell wird dieses Vorgehen vom IQWiG als adäquat empfunden, jedoch könne der Vergleich aufgrund unterschiedlicher Operationalisierung der Endpunkte (im Wesentlichen Unterscheide in der Nachbeobachtungszeit) in beiden Studien, ausschließlich beim Endpunkt Mortalität akzeptiert werden. Somit werden alle anderen Endpunkte (Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs) nicht für die Bewertung gegenüber der zVT berücksichtigt. In der Gesamtschau kommt das IQWiG zur Einschätzung, dass kein Zusatznutzen von Lorlatinib gegenüber Brigatinib gezeigt wurde (1).</p> <p>Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser erachtet den vorgelegten Vergleich auch in den anderen Endpunkten als adäquat und leitet einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen aufgrund der signifikanten Vorteile beim Endpunkt Morbidität, insbesondere durch einen Vorteil beim Progressionsfreies Überleben (PFS) und der Zeit bis zur intrakraniellen Progression, ab (2).</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lorlatinib wurde ein adjustierter indirekter Vergleich für die Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen vorgelegt.</p> <p>Für den indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Crizotinib schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CROWN auf der Seite von Lorlatinib und die Studie ALTLA-1L auf der Seite von Brigatinib ein.</p> <p>Eine hinreichende Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Crizotinib wird trotz der Unterschiede zwischen den Studien CROWN und ALTA-1L in der geplanten Dauer der Nachbeobachtung und der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten nicht grundsätzlich infrage gestellt.</p> <p>Im indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied von Lorlatinib gegenüber Brigatinib. Ein Zusatznutzen für das Gesamtüberleben ist somit nicht belegt.</p> <p>Bezüglich der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen, liegt keine hinreichende Ähnlichkeit bei der</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG misst dem Auftreten von Hirnmetastasen bei ALK+ NSCLC prinzipiell eine besondere Bedeutung zu, welche aber durch alleinige bildgebende Methodik (RECIST) erhoben, nicht als patientenrelevant eingestuft wird (1).</p> <p>Roche stimmt mit dem IQWiG und dem G-BA überein, dass die Zeit bis zum interkranialen Progress bzw. bis zum Auftreten von ZNS –Metastasen für die vorliegende Population (NSCLC ALK-positiv) hoch relevant ist. Die Prognose der Patient:innen verschlechtert sich durch einen Progress im ZNS signifikant, und die limitierten Therapieoptionen für ZNS-Metastasen können zudem in einer erheblichen Mortalität der Patient:innen resultieren (3). Insbesondere das erstmalige Auftreten von ZNS-Metastasen oder die Progression vorhandener Metastasen in Verbindung mit einer neuauftretenden Symptomatik wird für die Nutzenbewertung als relevant erachtet (4).</p> <p>Klinische Studien mit ALK-positiven Patient:innen haben gezeigt, dass bereits vor Beginn einer Erstlinientherapie etwa ein Viertel bis ein Drittel aller Patient:innen ZNS-Metastasen aufweisen und dies im Laufe der Erkrankung weiter ansteigt, wobei bis zu 70 % der Patient:innen mit ALK-positivem NSCLC im Verlauf ihrer Erkrankung ZNS-Metastasen entwickeln (5, 6).</p> <p>ZNS-Metastasen sind ein häufiger und relevanter Ort des Progresses bei NSCLC allgemein und beim ALK-positiven NSCLC im Speziellen, da sie neben der Prognose auch die Lebensqualität verschlechtern (5, 7–9). ZNS-Metastasen können in Abhängigkeit von ihrer Lage und Größe schwerwiegende und sehr belastende Symptome verursachen. Zu diesen Symptomen gehören Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, kognitive Störungen,</p>	<p>Operationalisierung dieser Endpunkte vor. Aufgrund des Unterschiedes in der Operationalisierung der Nachbeobachtung umfasst die Beobachtung in der Studie CROWN nur die (erste) Therapie mit Crizotinib wohingegen in der Studie ALTA-1L sowohl die (erste) Therapie mit Crizotinib als auch die nachfolgende Therapielinie mit Brigatinib umfasst sind. Die vorliegenden Daten sind daher für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht geeignet. Ein Zusatznutzen für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen ist damit jeweils nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sprachstörungen, Sehstörungen, Gangstörungen und epileptische Anfälle bis hin zum Delir (10). All diese Symptome stellen einen massiven Eingriff in das alltägliche Leben dar und sind für die Patient:innen selbst, wie für das Umfeld der Patienten sehr belastend.</p> <p>Sprechen die ZNS-Metastasen nicht oder nur schlecht auf eine Therapie an, ist meist eine Ganzhirnbestrahlung notwendig, was langfristig mit irreversiblen Einschränkungen der Lebensqualität verbunden sein kann. Gerade für die durchschnittlich jüngeren Patient:innen mit ALK-positivem NSCLC gilt es die Spätfolgen zu vermeiden (11, 12).</p> <p>Somit stellen sowohl die Behandlung einer bereits vorhandenen Metastasierung im ZNS als auch die effektive Verzögerung der Entwicklung von ZNS-Metastasen wichtige patientenrelevante Therapieziele in der Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC dar. Auch in den aktuellen Leitlinien wird die Bedeutung von ZNS-Metastasen und der regelmäßigen bildgebenden Kontrolle des Gehirns hervorgehoben (13).</p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung stellt der pU einen statistisch signifikanten Vorteil bei der Zeit bis zur intrakraniellen Progression / Auftreten neuer ZNS-Metastasen (bei Patienten ohne ZNS-Metastasen at Baseline) von Lorlatinib vs. Brigatinib im indirekten Vergleich dar, und leitet daraus einen Zusatznutzen ab (2). In beiden Studien wurde der Endpunkt ausschließlich bildgebend mithilfe der modifizierten RECIST 1.1-Kriterien erhoben. Die alleinige Erhebung mittels</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>modifizierter RECIST 1.1 Kriterien wird als nicht patientenrelevant von IQWiG &amp; G-BA eingestuft (1).</p> <p>Roche ist der Meinung, da in beiden dargestellten Studien Patient:innen mit und ohne ZNS-Metastasen zu Baseline eingeschlossen wurden, ist eine Erhebung durch bildgebende Verfahren erforderlich, um eine ggf. auftretende Symptomatik einem Progress im ZNS eindeutig zuordnen zu können.</p> <p>Die Patientenrelevanz von zu Baseline bestehenden ZNS-Metastasen könnte anhand der RANO-BM-Kriterien dargestellt werden, die neben dem radiologischen Progress auch den klinischen Status des Patienten und den Kortikosteroidverbrauch dokumentieren (14). Die Erfassung von klinischem Status und Steroidverbrauch wurden bereits als Grundlage für die Ableitung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vom GBA anerkannt (3), allerdings sind die Validität und die Patientenrelevanz der RANO BM-Kriterien für den G-BA noch nicht abschließend belegt.</p> <p>Darüber hinaus kann ein Neuauftreten dieser Metastasen nur durch Bildgebung gemäß RECIST belegt werden.</p> <p>Nicht zuletzt erleidet ein Teil der Patient:innen einen asymptomatischen ZNS-Progress im Verlaufe der Erkrankung, was ohne regelmäßige Bildgebung nicht feststellbar wäre (15). Dazu ist das Erfassen einer kleinen asymptomatischen ZNS-Metastase möglichst vor Entwicklung einer Symptomatik für die Patient:innen in den Augen von Roche hoch relevant. Es ermöglicht eine frühzeitige Behandlung.</p> <p>Um einen Zusatznutzen für das patientenrelevante Verhindern bzw. Verzögern des Neuauftretens oder Fortschreitens von ZNS-Metastasen in der</p>	



Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzenbewertung darstellen zu können, müssen nach heutigem Stand Daten herangezogen werden, die auf (und im Falle von neu aufgetretenen ZNS-Metastasen alleiniger) Bildgebung beruhen.</p> <p>Darüber hinaus findet der hier angegebene Kritikpunkt der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeit bei der Operationalisierung keine Anwendung, da die Erhebung des Endpunktes „Zeit bis zum intrakraniellen Progress“ bei Auftreten eines Progresses (entweder im ZNS oder außerhalb) beendet wurde. Die Patienten im Kontrollarm konnten aber erst nach Progress in den Brigatinib-Arm wechseln (2).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Somit ist nicht eindeutig definiert, wie die Zeit bis zum interkranialen Ansprechen, nebst weiterer Endpunkte betreffend ZNS-Metastasen, insbesondere auch bei Patient:innen ohne ZNS-Metastasen zur Baseline, für die Ableitung eines Zusatznutzens darzustellen sind. Gerade aufgrund der hohen Relevanz des Auftretens von Hirnmetastasen bei Patient:innen mit ALK positivem NSCLC, sollte hier ein adäquates Vorgehen erarbeitet werden, um einen patientenrelevanten Zusatznutzen belegen zu können.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lorlatinib (NSCLC) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Auftrag A22-31; 2022.
2. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Modul4A\_Lorlatinib - Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.; 2022.
3. 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: Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); 2018.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-218: Entrectinib zur Behandlung des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC); 2019.
5. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*; 30(4):419–25, 2012. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0527.
6. Kim D-W, Tiseo M, Ahn M-J, Reckamp KL, Hansen KH, Kim S-W et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*; 35(22):2490–8, 2017. doi: 10.1200/JCO.2016.71.5904.
7. Fallet V, Cadranel J, Doubre H, Toper C, Monnet I, Chinet T et al. Prospective screening for ALK: clinical features and outcome according to ALK status. *Eur J Cancer*; 50(7):1239–46, 2014. doi: 10.1016/j.ejca.2014.02.001.
8. Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. *Front Oncol*; 4:248, 2014. doi: 10.3389/fonc.2014.00248.
9. Ali A, Goffin JR, Arnold A, Ellis PM. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. *Curr Oncol*; 20(4):e300-6, 2013. doi: 10.3747/co.20.1481.
10. Guérin A, Sasane M, Zhang J, Culver KW, Dea K, Nitulescu R et al. Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. *J Med Econ*; 18(4):312–22, 2015. doi: 10.3111/13696998.2014.1003644.
11. Shaw MG, Ball DL. Treatment of brain metastases in lung cancer: strategies to avoid/reduce late complications of whole brain radiation therapy. *Curr Treat Options Oncol*; 14(4):553–67, 2013. doi: 10.1007/s11864-013-0258-0.
12. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*; 10(11):1037–44, 2009. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70263-3.

13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 1.0; 2018.
14. Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Barboriak DP, Baumert BG et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *The Lancet Oncology*; 16(6):e270-e278, 2015. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70057-4.
15. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*; 377(9):829–38, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1704795.

## 5.7 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	21.06.2022
Stellungnahme zu	Lorlatinib (Lorviqua®)
Stellungnahme von	Takeda GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 01. Juni 2022 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zu Lorlatinib (Lorviqua®) veröffentlicht (1).</p> <p>Lorviqua® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden (2).</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt keine Studie zum direkten Vergleich von Lorlatinib gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien Alectinib <u>oder</u> Brigatinib vor. Im Nutzendossier zu Lorlatinib präsentierte der pharmazeutische Unternehmer (pU) daher einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher (3) für die Bewertung von Lorlatinib im Vergleich zu Brigatinib über den Brückenkomparator Crizotinib (4).</p> <p>Aus Sicht von Takeda hat der indirekte Vergleich nur eine eingeschränkte Aussagekraft, insbesondere für die Endpunktkategorie Sicherheit. Der pU gibt im Dossier an, dass nicht für alle SOC und PT ein indirekter Vergleich zwischen Lorlatinib und Brigatinib berechnet werden konnte. Hier von waren unter anderem alle unerwünschten Ereignisse (UE) betroffen, die einerseits in der Studie CROWN häufig aufgetreten sind und bei denen ein Nachteil von Lorlatinib gegenüber Crizotinib beobachtet wurde, und andererseits in der Studie ALTA-1L selten bzw. nicht auftraten (u.a. Cholesterin im Blut erhöht, Triglyzeride im Blut und Gewicht erhöht) (4). Für einige UE liegen daher Nachteile von Lorlatinib im Vergleich zu Brigatinib vor, die nicht Bestandteil der Nutzenbewertung waren.</p>	<p><i>Zum indirekten Vergleich</i></p> <p>Eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich ist die Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien.</p> <p>Bezüglich des Studiendesigns sind sich die beiden Studien CROWN und ALTA-1L ähnlich, außerdem in Bezug auf die Anwendung des Brückenkomparators Crizotinib.</p> <p>Hinsichtlich der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen der Studien CROWN und ALTA-1L sind die demografischen und klinischen Charakteristika hinreichend vergleichbar. Unterschiede bestehen jedoch in der erlaubten Vorbehandlung zwischen den beiden Studien. So hatten bereits ca. 27 % der Patientinnen und Patienten in der Studie ALTA-1L eine Chemotherapie zur Behandlung im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten, die im Gegensatz dazu in der Studie CROWN nicht erlaubt war.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten in beiden Studien erhielten als Folgetherapie vornehmlich ALK-Inhibitoren. In der Studie ALTA-1L wurden mehr</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Darüber hinaus wurden Patienten im Lorlatinib-Arm im Median nur für einen Zeitraum von 16,7 Monaten behandelt (vs. 24,3 Monate im Brigatinib-Arm) (1). Die entsprechend verkürzte Nachbeobachtung von UE bei Patienten in der CROWN-Studie ist im vorliegenden Fall insbesondere problematisch, da unerwünschte ZNS-Ereignisse (u.a. kognitive und psychotische Symptome) unter Lorlatinib auch in späteren Behandlungszyklen auftreten und somit erst mit hinreichend langer Nachbeobachtung adäquat erfasst werden können (5).</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und Brigatinib in Bezug auf die Sicherheit ist daher von einer Verzerrung zugunsten von Lorlatinib auszugehen.</p>	<p>Patientinnen und Patienten im Crizotinib-Arm anschließend mit Brigatinib (53,3 % vs. CROWN 11,6 %) behandelt, da sie bei einer Krankheitsprogression zu Brigatinib wechseln konnten. Ein Behandlungswechsel war in der Studie CROWN nicht erlaubt. Eine weitere Folgetherapie in beiden Studien war Alectinib.</p> <p>Zusammenfassend sind zwischen den Studien CROWN und ALTA-1L Unterschiede bei der geplanten Dauer der Nachbeobachtung und der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten vorhanden. Eine hinreichende Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Crizotinib wird trotz der Unterschiede nicht grundsätzlich infrage gestellt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lorlatinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Auftrag: A22-31. Version: 1.0. Stand: 30.05.2022. 2022.
2. Pfizer. Fachinformation Lorviqua® 25 mg/ 100 mg Filmtabletten. Stand April 2022. 2022a.
3. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683-91.
4. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lorlatinib (Lorviqua®). Modul 4. Stand: 23.02.2022. 2022b.
5. Solomon BJ, Bauer TM, Ignatius Ou SH, Liu G, Hayashi H, Bearz A, et al. Post Hoc Analysis of Lorlatinib Intracranial Efficacy and Safety in Patients With ALK-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer From the Phase III CROWN Study. *J Clin Oncol.* 2022;Jco2102278.



## 5.8 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.06.2022
Stellungnahme zu	Lorlatinib (Lorviqua)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juni 2022 eine Nutzenbewertung zu Lorlatinib (Lorviqua) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Lorlatinib wird im neuen Anwendungsgebiet angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit ALK-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Alectinib oder Brigatinib fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Aus dem berücksichtigten adjustierten indirekten Vergleich zwischen Lorlatinib und Brigatinib mit Crizotinib als Brückenkomparator leitet das IQWiG keine positiven oder negativen Effekte ab. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können,</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p><b>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</b></p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligten darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

## 5.9 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	22. Juni 2022
Stellungnahme zu	Lorlatinib (NSCLC), Nr. 1365, A22-31, Version 1.0, Stand: 30.05.2022
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Lorlatinib ist ein selektiver, Adenosintriphosphat(ATP)-kompetitiver Inhibitor der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) und der c-ros-Onkogen-1(ROS1)-Tyrosinkinasen.</p> <p>Lorlatinib als Monotherapie wird u. a. angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom („non-small cell lung cancer“, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden (1).</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung betrifft die oben genannte Indikation.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lorlatinib</p> <table border="1" data-bbox="331 676 1205 847"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 676 887 746">Indikation</th> <th data-bbox="887 676 1205 746">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 746 887 847">erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden</td> <td data-bbox="887 746 1205 847">Alectinib oder <b>Brigatinib</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.</p>	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>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
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>					
	<p><b><u>Eingereichte Daten</u></b></p> <p>Die Zulassung von Lorlatinib in der genannten Indikation basierte auf der multinationalen, multizentrischen, offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie der Phase III „CROWN“ zum Vergleich von Lorlatinib mit Crizotinib bei erwachsenen Patientinnen und</p>	<p>In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für den indirekten Vergleich über den</p>				



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit ALK-positivem, unbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (2-4).</p> <p>Da es keine weiteren randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) zu Lorlatinib in dieser Indikation gibt und Crizotinib nicht der ZVT des G-BA entspricht, hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) einen indirekten Vergleich mit Brigatinib über den Brückenkomparator Crizotinib eingereicht, welcher auf der Studie „ALK in Lung Cancer Trial of Brigatinib in 1st Line“ (ALTA-1L), einer multinationalen, multizentrischen, offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie der Phase III zum Vergleich von Brigatinib mit Crizotinib in der gleichen Indikation (5-8) basiert.</p> <p>Es gibt mehrere Kritikpunkte an diesen beiden Studien. Beide Studien haben ein offenes Studiendesign, welches mit erhöhtem Verzerrungspotenzial einhergeht (9).</p> <p>Beide Studien haben einen hohen Anteil von Patientinnen und Patienten asiatischer Herkunft, sodass in der CROWN-Studie &lt; 50 % kaukasische Patientinnen und Patientinnen eingeschlossen wurden, was die Übertragbarkeit infrage stellt.</p> <p>In beiden Studien haben die Patientinnen und Patienten ein mittleres Alter &lt; 60 Jahre. Das mittlere Erkrankungsalter für NSCLC beträgt jedoch 69 Jahre bei Frauen und 70 Jahre bei Männern (10). In dieser Altersgruppe gibt es aber für die medikamentöse Therapie mit ALK-Inhibitoren relevante Komorbiditäten. Bezüglich älterer Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC (also <math>\geq 65</math> Jahre) „liegen nur in begrenztem Umfang Daten [für Lorlatinib] vor, sodass</p>	<p>Brückenkomparator Crizotinib schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CROWN auf der Seite von Lorlatinib und die Studie ALTA-1L auf der Seite von Brigatinib ein.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="163 858 309 991">IQWiG Dossier- bewertung, S. 28</p> <p data-bbox="163 1118 309 1214">Dossier pU Modul 4A, S. 144</p>	<p data-bbox="327 395 1209 459">keine Dosisempfehlungen für Patienten ab einem Alter von 65 Jahren möglich ist“ (1).</p> <p data-bbox="327 480 1209 544">Der indirekte Vergleich wird durch Unterschiede zwischen den Studien erschwert.</p> <p data-bbox="327 564 1209 703">Anders als in der ALTA-1L-Studie erfolgte in der CROWN-Studie kein regelhaftes Crossover. Dies schränkt wegen der hohen Bedeutung von Therapiesequenzen beim ALK-positiven NSCLC die Aussagekraft des Vergleichs ein.</p> <p data-bbox="327 724 1209 788">Die Daten für das Gesamtüberleben für Lorlatinib sind zudem noch unreif (11).</p> <p data-bbox="327 809 1209 1018">Das IQWiG sieht durch Unterschiede in der Vorbehandlung und Nachbeobachtung in den beiden Studien „keine hinreichende Ähnlichkeit bei der Operationalisierung für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen [...], sodass zu den genannten Endpunkten kein indirekter Vergleich durchgeführt wird.“</p> <p data-bbox="327 1038 477 1070"><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p data-bbox="327 1091 568 1123"><b>Gesamtüberleben</b></p> <p data-bbox="327 1144 1209 1240">Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lorlatinib und Brigatinib (Modul 4A, S. 144).</p> <p data-bbox="327 1260 1209 1324">Bei Betrachtung der vom IQWiG nicht bewerteten, weiteren patientenrelevanten Endpunkte ergibt sich Folgendes:</p> <p data-bbox="327 1345 477 1377"><b>Morbidität</b></p>	<p data-bbox="1232 975 1368 1007"><u>Mortalität</u></p> <p data-bbox="1232 1027 2056 1123">Im indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied von Lorlatinib gegenüber Brigatinib.</p> <p data-bbox="1232 1319 1821 1351"><u>Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 192</p>	<p>Für die Erfassung der Symptomatik wurde in beiden Studien der allgemeine Fragebogen EORTC QLQ-C30 und der für Lungenkrebs spezifische Fragebogen EORTC QLQ-LC13 verwendet.</p> <p>Im indirekten Vergleich der Ergebnisse des EORTC-QLQ-C30 zur Symptomatik gab es unter Lorlatinib statistisch signifikant weniger Übelkeit/Erbrechen, weniger Diarrhoe und weniger Appetitlosigkeit (dafür erhebliche Gewichtszunahme, s. u.). Diese drei Parameter sind hier jedoch eher als unerwünschte Ereignisse (UE) und nicht als Krankheitssymptome anzusehen.</p> <p>Für die Symptome Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten zeigte der indirekte Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Lorlatinib und Brigatinib (Modul 4A, S. 192).</p> <p>Im indirekten Vergleich der Ergebnisse des EORTC QLQ-LC13 zur Symptomatik gab es unter Brigatinib statistisch signifikant weniger Dyspnoe, weniger Schmerzen im Arm oder in der Schulter und weniger periphere Neuropathie. Die Ergebnisse zur Dyspnoe sind somit zwischen den beiden Fragebögen inkonsistent.</p>	<p>Die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen wurden in den Studien CROWN und ALTA-1L bis 28 bzw. 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben.</p> <p>In der Studie ALTA-1L konnten die Patientinnen und Patienten im Crizotinib-Arm bei einer Krankheitsprogression zu der Behandlung des Interventionsarmes mit Brigatinib wechseln. Nach dem Wechsel wurden sie bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe von Brigatinib weiter beobachtet. Da zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts 61 (44,2 %) Patientinnen und Patienten des Crizotinib-Arms auf die Behandlung mit Brigatinib gewechselt hatten, wurde ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten unter der Folgebehandlung mit Brigatinib und somit über die Crizotinib-Behandlung hinaus weiter beobachtet.</p> <p>In der Studie CROWN war ein Therapiewechsel nicht erlaubt. Mit dem Behandlungsabbruch von Crizotinib endete die Beobachtung der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen für Patientinnen und Patienten im Crizotinib-Arm.</p>
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 205</p>	<p>Für die Symptome Schmerzen (Brust), Schmerzen (andere), Husten, Hämoptoe, Alopezie, Dysphagie und Mundschmerzen zeigte der indirekte Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Lorlatinib und Brigatinib (Modul 4A, S. 205).</p> <p>Für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) wurde in beiden Studien der allgemeine Fragebogen EORTC QLQ-C30 verwendet.</p>	<p>Aufgrund dieses Unterschiedes in der Operationalisierung der Nachbeobachtung wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie CROWN nur unter der (ersten) Therapie mit Crizotinib und in der Studie ALTA-1L unter der (ersten) Therapie mit Crizotinib als auch unter der nachfolgenden Therapielinie mit Brigatinib beobachtet.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S. 217	<p>Es ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Brigatinib in der Skala „Soziale Funktion“. In den anderen Skalen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Modul 4A, S. 217).</p> <p><b>Sicherheit</b></p> <p>Die Unvollständigkeit und Heterogenität der Daten für den indirekten Vergleich zur Sicherheit erschweren die Nutzenbewertung erheblich. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass im Vergleich zu Lorlatinib bei der Therapie mit Brigatinib mehr Bradykardien entstanden, mehr gastrointestinale Probleme berichtet wurden und häufiger Husten auftrat. Demgegenüber wurden bei einer Therapie mit Lorlatinib mehr Fettstoffwechselstörungen als bei der Therapie mit Brigatinib berichtet. Außerdem wurden mehr Ödeme beobachtet und eine vermehrte Gewichtszunahme der mit Lorlatinib behandelten Patientinnen und Patienten (Modul 4A, S. 313).</p>	<p>Dies führt dazu, dass keine hinreichende Ähnlichkeit bei der Operationalisierung der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen besteht. Demzufolge lassen sich die Ergebnisse nicht interpretieren und die vorliegenden Daten sind für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht geeignet.</p> <p>Des Weiteren, liegt ein hohes Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Damit sind die Anforderungen an die Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs für diese Endpunkte nicht erfüllt. Das hohe Verzerrungspotenzial wird begründet mit der oben beschriebenen selektiven Weiterbeobachtung im Crizotinib-Arm in der Studie ALTA-1L und der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Abbruch wegen UEs in beiden Studien.</p>
Dossier pU Modul 4A S. 313	<p>Hervorzuheben sind einige Ergebnisse aus der CROWN-Studie zu UE von Lorlatinib: In den Endpunkten Erinnerungsvermögen eingeschränkt, periphere Neuropathie, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, psychiatrische Erkrankungen, Hypertonie und Hypotonie ergaben sich jeweils statistisch signifikante Nachteile für Lorlatinib (Modul 4A, S. 246).</p>	<p>Zusammenfassend liegen für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.</p>
Dossier pU Modul 4A S. 246	<p>Zusammenfassend lässt sich aus diesen Daten kein eindeutiger Vorteil von Lorlatinib gegenüber der ZVT erkennen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pL Modul 4A, S. 242	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Wie oben beschrieben gibt es erhebliche Limitationen bei den verfügbaren Daten. Aufgrund der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich zwischen Lorlatinib und Brigatinib lässt sich kein Zusatznutzen für Lorlatinib ableiten.</p> <p>Im Gegenteil, bei Betrachtung der UE von Lorlatinib kann ein erhöhter Schaden nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Besonders kritisch ist die Rate neurokognitiver UE (z. B. Wortfindungsstörungen, Verlangsamung, Vergesslichkeit) bei 39,7 % von 295 Patienten (12), sowie von psychiatrischen UE bei 30,2 % (vs. 16,2 % bei Crizotinib, Modul 4A, S. 242), davon 34,6 % mit Hospitalisierungsbedarf (13).</p> <p>Weitere relevante UE sind Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Polyneuropathien und Gewichtszunahme.</p> <p>In Zusammenschau der verfügbaren Daten besteht aus Sicht der AkdÄ kein Beleg für einen Zusatznutzen von Lorlatinib in dieser Indikation.</p>	
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Lorlatinib für erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, kein Beleg für einen Zusatznutzen.</p>	In der Gesamtschau ist somit ein Zusatznutzen von Lorlatinib gegenüber Brigatinib nicht belegt.

## Literaturverzeichnis

1. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Lorviqua® 25 mg/100 mg Filmtabletten". Stand: Januar 2022.
2. European Medicines Agency (EMA): Lorviqua® – Lorlatinib: EPAR (Assessment Report, variation assessment report): [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/lorviqua-h-c-4646-ii-0015-epar-public-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/lorviqua-h-c-4646-ii-0015-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf) (letzter Zugriff: 9. Juni 2022). EMA/22356/2022, Procedure No. EMEA/H/C/004646/II/0015. Amsterdam, 16. Dezember 2021.
3. Solomon BJ, Bauer TM, Ignatius Ou SH et al.: Post hoc analysis of lorlatinib intracranial efficacy and safety in patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer from the phase III CROWN study. *J Clin Oncol* 2022; JCO2102278.
4. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F et al.: First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 2018-2029.
5. Garcia Campelo MR, Lin HM, Zhu Y et al.: Health-related quality of life in the randomized phase III trial of brigatinib vs crizotinib in advanced ALK inhibitor-naive ALK+non-small cell lung cancer (ALTA-1L). *Lung Cancer* 2021; 155: 68-77.
6. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al.: Brigatinib versus crizotinib in ALK inhibitor-naive advanced ALK-positive NSCLC: final results of phase 3 ALTA-1L trial. *J Thorac Oncol* 2021; 16: 2091-2108.
7. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al.: Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naive ALK-positive non-small cell lung cancer: second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3592-3603.
8. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al.: Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2027-2039.
9. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304: 793-794.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html> (letzter Zugriff: 9. Juni 2022). Stand: Juli 2021.
11. Pfizer Inc: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/three-year-follow-data-phase-3-crown-trial-pfizers>. Letzter Zugriff: 9. Juni 2022.
12. Bauer TM, Felip E, Solomon BJ et al.: Clinical management of adverse events associated with lorlatinib. *Oncologist* 2019; 24: 1103-1110.
13. Sisi M, Fusaroli M, De Giglio A et al.: Psychiatric adverse reactions to anaplastic lymphoma kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer: analysis of spontaneous reports submitted to the FDA adverse event reporting system. *Target Oncol* 2022; 17: 43-51.

## 5.10 Stellungnahme der AIO, DGHO, DGP

Datum	22. Juni 2022
Stellungnahme zu	Lorlatinib
Stellungnahme von	AIO, DGHO, DGP

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>Mit Lorlatinib (Lorviqua®) wird bereits das fünfte neue Arzneimittel für die Erstlinientherapie von Patient*innen mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Nachweis einer <i>ALK</i> Genfusion bewertet. Der G-BA hat Alectinib oder Brigatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen / Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>Alectinib oder Brigatinib</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>				Subgruppen / Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	Alectinib oder Brigatinib	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.	
Subgruppen / Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG																	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																	
keine	Alectinib oder Brigatinib	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																	
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den aktuellen Empfehlungen.</li> </ul>																						



Stellungnehmer:

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten von CROWN, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie mit 296 Patient*innen mit <i>ALK</i>-positivem, bisher nicht systemisch behandeltem NSCLC.</li><li>• Lorlatinib führte in CROWN gegenüber Crizotinib zur signifikanten Erhöhung der Remissionsrate und zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht signifikant verlängert, allerdings bei einer niedrigen Zahl von Ereignissen.</li><li>• Bei Patient*innen mit ZNS-Metastasen zeigt sich eine viel höhere Wirksamkeit im Lorlatinib-Arm als im Crizotinib-Arm.</li><li>• Im indirekten Vergleich von Lorlatinib gegenüber Brigatinib zeigt sich eine ähnliche Wirksamkeit in Bezug auf Remissionsrate, progressionsfreies und Gesamtüberleben. Hinweise auf eine überlegene Wirksamkeit von Lorlatinib gegenüber Brigatinib bei ZNS-Metastasen beurteilen wir kritisch, weil hier RECIST- und nicht die besser geeigneten RANO-Kriterien angewendet wurden.</li><li>• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist unter Lorlatinib erhöht, im Vordergrund stehen Laborparameter des Fettstoffwechsels sowie arterielle Hypertonie.</li><li>• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Lorlatinib den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).</li></ul> <p>Mit Lorlatinib steht ein weiterer <i>ALK</i>-Inhibitor mit hoher Wirksamkeit auch bei ZNS-Metastasen zur Verfügung. Das unterschiedliche Nebenwirkungsspektrum der zugelassenen <i>ALK</i>-</p>	

Stellungnehmer:

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Inhibitoren erlaubt eine wirksame Behandlung dieser Patient*innen auch bei Auftreten unerwünschter Ereignisse.	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen. Für die große Mehrzahl von Patient*innen im Stadium IIIB/IV ist die Therapie nicht kurativ. In den letzten Jahren hat die Integration von Immuncheckpoint- und Kinase-Inhibitoren im Zusammenhang mit prädiktiven Biomarkern die Prognose vieler Patient*innen deutlich verbessert. Weiterhin stehen Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung [1-4].</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Basis für die Stratifikation der medikamentösen Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC ist heute die gezielte molekulargenetische und immunhistochemische Diagnostik auf prädiktive Mutationen bzw. Proteinüberexpression [1-4]. Unsere aktuellen Empfehlungen sind in Abbildung 1 dargestellt [1].</p> <p><b>Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bei Patient*innen mit prädiktiven Mutationen</b></p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p style="text-align: center;">molekular stratifizierte Therapie</p> <p>Legende: <sup>1</sup>ALK – Anaplastic Lymphoma Kinase; ROS1 – Tyrosinproteinkinase ROS; EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; BRAF V600E – andere BRAF Punktmutationen sind nicht eingeschlossen; NTRK</p>	

Stellungnehmer:

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Alterationen – Genfusionen unter Beteiligung der NTRK-Gene (NTRK1, NTRK2, NTRK3); RET Alterationen – Genfusionen unter Beteiligung von RET; weitere Alterationen: z. B. HER2 Amplifikationen und Mutationen, KRAS G12C Mutationen, c-MET Exon Alterationen – c-MET 14 Skipping Mutation oder MET Amplifikation; <sup>2</sup> siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen; <sup>3</sup>UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21; UCII – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen; UC III – Exon 20 Insertionen; <sup>4</sup>ALKi – ALK-Inhibitor: Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Lorlatinib, siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen; <sup>5</sup>vor allem bei ZNS-Metastasen; <sup>6</sup>ROSi – ROS1-Inhibitor: Ceritinib, Crizotinib, Cabozantinib, Lorlatinib siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen; <sup>7</sup>EGFR-TKI – Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab bzw. Ramucirumab, Osimertinib; <sup>8</sup>CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; <sup>9</sup> BRAFi – BRAF Inhibitor, NTRKi – NTRK Inhibitor, RETi – RET Inhibitor;</p> <p>Bei 4-5% aller Patient*innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement (Gentranslokation oder –inversion) mit Beteiligung des <i>ALK</i> Gens nachweisbar. Häufigster Translokationspartner ist <i>EML4</i>. Diese erworbene genetische Veränderung führt zur Überexpression von ALK (Anaplastische Lymphom-Kinase). ALK ist eine Tyrosinkinase, die im normalen Lungengewebe nicht aktiv ist. Durch die ständige ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen. Der Nachweis von ALK Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom, jüngerem Lebensalter und dem fehlenden Nachweis anderer, zielgerichtet therapiebarer Marker.</p> <p>Daten zu den gezielten ALK-Inhibitoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	

Stellungnehmer:

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<b>Tabelle 2: Randomisierte Studien zu gezielten Inhibitoren in der Erstlinientherapie von Patient*innen mit ALK+ NSCLC</b>									
Erstautor / Jahr	Risiko-gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )		
Solomon, 2014 [5]	Erstlinie	Pemetrexed / Cisplatin oder Pemetrexed / Carboplatin	Crizotinib	343	45 vs 74 <sup>6</sup> p < 0,0001	7,0 vs 10,9 0,454 <sup>7</sup> p < 0,0001	n.e. vs n.e. <sup>8</sup>  n. s.		
Soria, 2017 [6]	Erstlinie	Platin-basierte Kombination, gefolgt von Pemetrexed Erhaltung	Ceritinib	376	26,7 vs 72,5 p < 0,0001	8,1 vs 16,1 0,55 p < 0,00001	26,2 vs n.e. 0,73 p = 0,056		
Hida, 2017 [7] Nakagawa, 2020 [8]	Erstlinie	Crizotinib	Alectinib	133		10,2 vs 42,4 0,37 <sup>7</sup> p < 0,0001	43,7 vs n.e. 0,80 n.s. <sup>9</sup>		

Stellungnehmer:

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Peters, 2017 [9] Mok, 2020 [10]	Erstlinie	Crizotinib	Alectinib	303	76 vs 83 <sup>5</sup> p = 0,09	10,9 vs 34,8 0,43 <sup>7</sup> p <0,0001	57,4. vs n.e. (0,46-0,98) n.s. <sup>9</sup>		
Camidge, [11], Dossier	Erstlinie	Crizotinib	Brigatinib	275	61,6 vs 73,7 p = 0,0342	11 vs 24 0,47 <sup>7</sup> p <0,0001	n.e. vs n.e. 0,91 n.s. <sup>9</sup>		
Shaw, [12], Dossier	Erstlinie	Crizotinib	Lorlatinib	296	58 vs 76	9,3 vs n.e. 0,28 <sup>7</sup> p <0,0001	n.e. vs n.e. 0,72 n.s. <sup>9</sup>		

<sup>1</sup> N - Anzahl Patient\*innen; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; <sup>7</sup> **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. e. – Median nicht erreicht; <sup>9</sup> n. s. - nicht signifikant;

Lorlatinib ist ein oraler, selektiver Inhibitor der ALK- und ROS1-Kinase. Die Hemmung der Kina-seaktivität erfolgt durch die reversible Bindung von Lorlatinib an die ATP-Bindungsstelle der Rezeptor-Tyrosinkinase.

Stellungnehmer:

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lorlatinib wurde von der FDA im März 2021, und von der EMA für die EU im Januar 2022 in der Erstlinientherapie zugelassen.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Lorlatinib</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Erstlinientherapie von Patient*innen mit ALK+ NSCLC aufgrund der bisherigen Zulassungen und der Festlegungen der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alectinib oder</li> <li>- Brigatinib</li> </ul> <p>Aufgrund der überlegenen Wirksamkeit dieser beiden ALK-Inhibitoren gegenüber Crizotinib, insbesondere bei ZNS Metastasen, halten wir sie für die Medikamente der ersten Wahl, siehe Abbildung 1.</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lorlatinib als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Alectinib</li> </ul> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Brigatinib</li> </ul>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie CROWN bei Patient*innen ohne vorherige systemische Therapie. Eingeschlossen wurden Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK+ NSCLC im ECOG Status <math>\leq 2</math>. Eine Vorbehandlung mit Chemotherapie war kein Ausschlusskriterium. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p>	<p>In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für den indirekten</p>



Stellungnehmer:

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].</p> <p>Der letzte Datenschnitt erfolgte am 20. März 2020.</p> <p>Für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wählt der pU Brigatinib und die Zulassungsstudie ALTA-1L [11].</p>	<p>Vergleich über den Brückenkomparator Crizotinib schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CROWN auf der Seite von Lorlatinib und die Studie ALTLA-1L auf der Seite von Brigatinib ein.</p>
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Studienparameter bei Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC. Sie war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 20. März 2022 waren im Lorlatinib-Arm 15,4%, im Crizotinib-Arm 19,0% der Patient*innen verstorben. Der Median der Überlebenszeit wurde in beiden Armen nicht erreicht, die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.</p> <p>In der CROWN-Studie war ein Crossover nicht erlaubt, jedoch konnten Patienten nach Progress unter der Studienmedikation auf einen anderen ALK-TKI wechseln. Von den 86 Patienten im Crizotinib-Arm, die nach der Studienmedikation mindestens eine weitere Krebsbehandlung in Anspruch genommen haben, wurde 79 Patienten nach Crizotinib ein weiterer ALK-TKI verabreicht (79/147 = 53,7 %). Dadurch</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Im indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied von Lorlatinib gegenüber Brigatinib.</p>

Stellungnehmer:

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kann der Einfluss von Lorlatinib auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt werden. Das Dossier enthält keine Berechnungen zum möglichen Einfluss dieses Therapiewechsels.	
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem fortgeschrittenen Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patient*innen mit NSCLC. Ein spezielles Problem beim ALK+ NSCLC ist die hohe und morbiditätsträchtige Rate von ZNS Metastasen. Sekundäre Endpunkte von CROWN mit Bezug zu ZNS Metastasen waren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeit bis zum ZNS Progress</li> <li>- Ansprechrate</li> <li>- Dauer des Ansprechens.</li> </ul>	<p><u>Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen wurden in den Studien CROWN und ALTA-1L bis 28 bzw. 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben.</p> <p>In der Studie ALTA-1L konnten die Patientinnen und Patienten im Crizotinib-Arm bei einer Krankheitsprogression zu der Behandlung des Interventionsarmes mit Brigatinib wechseln. Nach dem Wechsel wurden sie bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe von Brigatinib weiter beobachtet. Da zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts 61 (44,2 %) Patientinnen und Patienten des Crizotinib-Arms auf die Behandlung mit Brigatinib gewechselt hatten, wurde ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten unter der</p>

Stellungnehmer:

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Folgebehandlung mit Brigatinib und somit über die Crizotinib-Behandlung hinaus weiter beobachtet.</p> <p>In der Studie CROWN war ein Therapiewechsel nicht erlaubt. Mit dem Behandlungsabbruch von Crizotinib endete die Beobachtung der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen für Patientinnen und Patienten im Crizotinib-Arm.</p> <p>Aufgrund dieses Unterschiedes in der Operationalisierung der Nachbeobachtung wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie CROWN nur unter der (ersten) Therapie mit Crizotinib und in der Studie ALTA-1L unter der (ersten) Therapie mit Crizotinib als auch unter der nachfolgenden Therapielinie mit Brigatinib beobachtet.</p> <p>Dies führt dazu, dass keine hinreichende Ähnlichkeit bei der Operationalisierung der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen besteht. Demzufolge lassen sich die Ergebnisse nicht interpretieren und die</p>

Stellungnehmer:

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorliegenden Daten sind für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht geeignet.</p> <p>Des Weiteren, liegt ein hohes Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Damit sind die Anforderungen an die Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs für diese Endpunkte nicht erfüllt. Das hohe Verzerrungspotenzial wird begründet mit der oben beschriebenen selektiven Weiterbeobachtung im Crizotinib-Arm in der Studie ALTA-1L und der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Abbruch wegen UEs in beiden Studien.</p> <p>Zusammenfassend liegen für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.</p>

Stellungnehmer:

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag der Median des progressionsfreien Überlebens unter Lorlatinib bei 24 Monaten versus 11 Monaten unter Crizotinib (HR 0,48).</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Die Remissionsrate war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Remissionsraten sind in beiden Studienarmen hoch (<b>76 vs 58%</b>). Der Unterschied ist statistisch signifikant.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>4. 3. 2. 3. ZNS-Metastasen</b></p> <p>Intrakranielle objektive Ansprechrate sowie Zeit bis zur intrakraniellen Progression waren sekundärer Endpunkte von CROWN. Insgesamt 30 Patient*innen hatten ZNS-Metastasen zum Zeitpunkt des Studienbeginns. Die Ansprechrate war höher unter Lorlatinib als unter Crizotinib (<b>82 vs 23%</b>). Auch die Zeit bis zum ZNS Progress war unter Lorlatinib länger als unter Crizotinib (HR 0,059; p&lt;0,0001).</p> <p>Die Bewertung des Ansprechens erfolgte nach RECIST-Kriterien.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad <math>\geq 3</math> traten in der Zulassungsstudie bei 72% der Patient*innen unter Lorlatinib versus 56% unter Crizotinib auf. Nebenwirkungen im CTCAE Grad <math>\geq 3</math>, die unter Lorlatinib häufiger als unter Crizotinib auftraten, waren Erhöhung der Triglyceride (20%), Gewichtszunahme (17%), erhöhtes Cholesterin (16%) und arterielle Hypertonie (10%).</p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führte, war unter Lorlatinib etwas höher als unter Crizotinib (21 vs 15%), aber nicht statistisch signifikant.</p>	<p>Bezüglich der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen, liegt keine hinreichende Ähnlichkeit bei der Operationalisierung dieser Endpunkte vor. Aufgrund des Unterschiedes in der Operationalisierung der Nachbeobachtung umfasst die Beobachtung in der Studie CROWN nur die (erste) Therapie mit Crizotinib wohingegen in der Studie ALTA-1L sowohl die (erste) Therapie mit Crizotinib als auch die nachfolgende Therapielinie mit Brigatinib umfasst sind. Die vorliegenden Daten sind daher für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht geeignet. Ein Zusatznutzen für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen ist damit jeweils nicht belegt.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 5. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Symptomatik und Lebensqualität wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfasst. Seltener unter Lorlatinib traten Übelkeit/ Erbrechen, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhoe auf. Bei den lungenkrebspezifischen Symptomen zeigte sich ein Unterschied zugunsten von Lorlatinib bei der Dysphagie.</p>	<p>Bezüglich der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen, liegt keine hinreichende Ähnlichkeit bei der Operationalisierung dieser Endpunkte vor. Aufgrund des Unterschiedes in der Operationalisierung der Nachbeobachtung umfasst die Beobachtung in der</p>

Stellungnehmer:

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Studie CROWN nur die (erste) Therapie mit Crizotinib wohingegen in der Studie ALTA-1L sowohl die (erste) Therapie mit Crizotinib als auch die nachfolgende Therapielinie mit Brigatinib umfasst sind. Die vorliegenden Daten sind daher für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht geeignet. Ein Zusatznutzen für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen ist damit jeweils nicht belegt.
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht ist ausführlich. Allerdings wird die Gesamtheit der Daten zur Morbidität als nicht verwertbar angesehen.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>5. Klinische Bewertung des Nutzens</b></p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patient*innen-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme mit der Bewertung von Lorlatinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [14, 15].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Lorlatinib                      4</p>	
	<p><b>6.                      Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Lorlatinib ist ein weiterer, hochwirksamer ALK-Inhibitor. Dieser Effekt war bereits in der Zweitlinientherapie erkennbar und zeigt sich jetzt auch in der Erstlinientherapie. In der Bewertung und in der Versorgung stehen für uns folgende Themen im Vordergrund:</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie und indirekter Vergleich</u></p> <p>In ONKOPEDIA empfehlen wir Alectinib oder Brigatinib an erster Stelle. Hintergrund ist vor allem die hohe Wirksamkeit sowohl in primären Effektivitätspunkten als auch in der Verhinderung von ZNS-Metastasen. Da zerebrale Metastasen eine häufige Komplikation des ALK+ NSCLC sind und dann zu einer sehr belastenden Einschränkung der Lebensqualität führen, haben ZNS-wirksame Arzneimittel einen hohen Stellenwert.</p> <p>Beide Arzneimittel sind für einen indirekten Vergleich angemessen.</p>	<p>In der Gesamtschau ist somit ein Zusatznutzen von Lorlatinib gegenüber Brigatinib nicht belegt.</p>



Stellungnehmer:

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>ZNS Metastasen</u></p> <p>Insgesamt ist Lorlatinib deutlich wirksamer als Crizotinib. Der pU sieht auch einen Vorteil gegenüber Brigatinib im indirekten Vergleich.</p> <p>Hier können wir uns bedingt anschließen. Hauptkritikpunkt unsererseits ist (wie auch in vorherigen Verfahren) die Beurteilung des Ansprechens der ZNS-Metastasen in CROWN nach RECIST-Kriterien. Das ist nicht (mehr) der optimale Standard. Wir empfehlen die Verwendung von RANO-Kriterien. Deshalb halten wir die Anerkennung eines Zusatznutzens auf dieser Basis für methodisch nicht ausreichend.</p> <p><u>Der beste ALK Inhibitor</u></p> <p>Erfreulicherweise haben wir jetzt mehrere hochwirksame ALK-Inhibitoren zur Verfügung. Alle drei neueren neueren ALK-Inhibitoren Alectinib, Brigatinib und jetzt Lorlatinib wurden gegenüber Crizotinib getestet. Eine akute Metaanalyse zeigt vorsichtig Unterschiede zugunsten von Alectinib und Lorlatinib auf [10], diese ersetzen jedoch keinen direkten Vergleich.</p> <p><u>Wechsel der Erstlinientherapie bei klinisch relevanten Nebenwirkungen</u></p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum von Lorlatinib ist relevant, insbesondere bei Patient*innen mit vorbestehenden Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Das zeigt auch die Therapieabbruchrate von etwa 20%. Bei ähnlichen Daten für die</p>	

Stellungnehmer:

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anderen, zugelassenen TKIs beim ALK+ NSCLC haben wir hier für die betroffenen Patient*innen eine erfreuliche Differentialtherapie zur Verfügung.</p> <p>Mit Lorlatinib haben wir jetzt einen weiteren ALK-Inhibitor mit hoher Liquorgängigkeit und einer hohen Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen zur Verfügung. Das unterschiedliche Nebenwirkungsspektrum der zugelassenen ALK-Inhibitoren erlaubt eine wirksame Behandlung dieser Patient*innen auch bei Auftreten unerwünschter Ereignisse.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juli 2021. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Reck M, Popat S, Reinmuth N et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer NSCLC: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 25 Suppl3:iii27-39, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdu199](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu199)
4. Non-small lung cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2022. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
5. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al.: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 371:2167-2177, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1408440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440)
6. Soria JC, Tan TSW, Chiari R et al.: First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 389:917-929, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X)
7. Hida T, Nokihara H, Kondo M et al.: Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 390:29-39, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)30565-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30565-2)
8. Nakagawa K, Hida T, Nokihara H et al.: Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. DOI: [10.1016/j.lungcan.2019.11.025](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.11.025)
9. Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al.: Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017 Jun 6. DOI: [10.1056/NEJMoa1704795](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795)
10. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM et al.: Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. Ann Oncol Aug 31, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.04.478](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.478)
11. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al.: Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 379:2027-2039, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1810171](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171)
12. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F et al.: First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 383:2018-2029, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2027187](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187)
13. Ma CH, Liu YH, Ding KL et al.: BMC Cancer 21:1278, 2021. Comparative efficacy and safety of first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with ALK-rearranged: a meta-analysis of clinical trials. DOI: [10.1186/s12885-021-08977-0](https://doi.org/10.1186/s12885-021-08977-0)
14. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the

European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS).  
Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)

- 15.** Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1.  
Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Lorlatinib (D-792)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. Juli 2022  
von 10:59 Uhr bis 11:46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Schmitter

Frau Kauffmann

Frau Dr. Brinkmann

Herr Dr. Kayser

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Erdmann

Frau Wortmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Feldhus

Frau Dr. Potzner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Knöhr

Frau Dr. Hüber

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Matheiwetz

Herr Dr. Strueß

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Thomas-ten Haaf

Frau Dr. Hoffmann

Angemeldeter Teilnehmende der Firma **Takeda GmbH:**

Herr Dr. Petschulies

Angemeldeter Teilnehmende der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO):**

Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldeter Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Wiedemann

Herr Prof. Dr. Maschmeyer

Angemeldeter Teilnehmende des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:59 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel. Wir sind jetzt in der Anhörung Lorlatinib in einem neuen Anwendungsgebiet ALK-positives, fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom. Wir haben es mit einem neuen Anwendungsgebiet des Wirkstoffs zu tun, das unter besonderen Bedingungen zugelassen wurde. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Mai dieses Jahres.

Wir haben Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer, also von Pfizer Pharma GmbH, von der Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Interistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller sowie von Amgen GmbH, Eisai GmbH, Janssen-Cilag GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Roche Pharma AG und Takeda GmbH.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Pfizer, müssten anwesend sein Frau Schmitter, Frau Kauffmann, Frau Dr. Brinkmann und Herr Dr. Kayser, für die AIO Herr Professor Griesinger – er fehlt, Fragezeichen –, für die DGHO Herr Wörmann, für die AkdÄ Herr Professor Wiedemann und Herr Professor Maschmeyer, für Janssen-Cilag Frau Erdmann und Frau Wortmann, für Amgen Frau Feldhus und Frau Potzner, für Eisai Frau Knöhr und Frau Dr. Hüber, für MSD Frau Dr. Matheiwetz und Herr Dr. Struß – Fragezeichen –, für Roche Frau Dr. Thomas-ten Haaf und Frau Dr. Hoffmann, für Takeda Herr Dr. Petschulies und für den vfa Herr Bussilliat. Ist sonst noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung und des Dossiers einzugehen. Wer macht das? – Ich sehe, Frau Schmitter macht das. Bitte.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Wenn Sie einverstanden sind, stellen sich meine Kolleginnen, mein Kollege und ich uns zuerst kurz selbst vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Anschließend würde ich auf die wichtigsten Punkte zur Nutzenbewertung von Lorlatinib in der Indikation Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms eingehen. Danach wird Dr. Kayser den Stellenwert von Lorlatinib für die Patientinnen und Patienten darstellen. Mein Name ist Sarah Schmitter, und ich leite bei Pfizer das Team, das für alle Projekte im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung bei Pfizer verantwortlich ist. – Ich übergebe an meine Kollegin, Frau Kauffmann.

**Frau Kauffmann (Pfizer):** Guten Tag! Mein Name ist Stephanie Kauffmann. Ich arbeite im Team von Frau Schmitter in der Nutzenbewertung und bin bei Lorlatinib insbesondere für die statistischen Auswertungen zuständig. – Damit übergebe ich an meine Kollegin, Frau Dr. Julia Brinkmann.

**Frau Dr. Brinkmann (Pfizer):** Schönen guten Morgen! Mein Name ist Julia Brinkmann. Ich bin bei Pfizer Onkologie in der globalen Organisation als Medizinische Direktorin tätig, und damit übergebe ich an Herrn Dr. Kayser.

**Herr Dr. Kayser (Pfizer):** Guten Morgen auch von mir. Antonin Kayser ist mein Name. Ich bin bei Pfizer in der Medizinabteilung für Lorlatinib zuständig. – Damit übergebe ich zurück an Frau Schmitter.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Sehr geehrte Damen und Herren! Seit Januar ist Lorlatinib für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase – kurz ALK-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, zugelassen. Es gibt eine hohe Dynamik in der Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, die sich auch in den vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien zeigt. Zum Zeitpunkt der Initiierung der Zulassungsstudie CROWN für Lorlatinib entsprach der Komparator Crizotinib noch der vom G-BA in einer frühen Beratung festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der CROWN-Studie konnte die Überlegenheit von Lorlatinib gegenüber Crizotinib überzeugend nachgewiesen werden. Gleichzeitig sind die Ergebnisse dieser direkt vergleichenden Studie für diese Nutzenbewertung nicht mehr entscheidend, da mittlerweile Alectinib oder Brigatinib zweckmäßige Vergleichstherapien sind. Aus diesem Grund sprechen wir heute ebenfalls über die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs von Lorlatinib gegenüber Brigatinib, der vom IQWiG grundsätzlich als geeignet bewertet wurde. In diesem indirekten Vergleich zeigen sich die Vorteile von Lorlatinib gegenüber Brigatinib vor allem in den Endpunkten progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur intrakraniellen Progression. Die Ergebnisse dieser beiden Endpunkte sind interpretierbar und können zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die aktuellen Ergebnisse der Studie CROWN und des indirekten Vergleichs bestätigen den beträchtlichen Zusatznutzen von Lorlatinib.

Warum die Therapie mit Lorlatinib für die Patientinnen und Patienten wichtig ist, wird Ihnen nun mein Kollege, Herr Kayser, erläutern.

**Herr Dr. Kayser (Pfizer):** Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Das ALK-positive Lungenkarzinom tritt im Vergleich zu anderen Formen des Lungenkarzinoms häufiger bei jüngeren Patientinnen und Patienten auf. Oft haben diese nur wenig oder nie geraucht. Zudem sind häufiger Frauen betroffen. Wie von Frau Schmitter bereits betont, ist dies ein Patientenkollektiv, für das erfreulicherweise bereits große Fortschritte erzielt wurden und weiterhin werden. Zuletzt konnten die ALK-TKI der zweiten Generation Alectinib und Brigatinib die Therapieergebnisse gegenüber Crizotinib verbessern. Die besten Ergebnisse konnten mit diesen Substanzen erzielt werden, wenn sie direkt als erste Therapie gegeben wurden. Dies entspricht dem gängigen onkologischen Therapieprinzip the strongest first, also dem Einsatz des besten Medikaments als erstes.

Lorlatinib ist ein ALK-TKI der dritten Generation, der seit 2019 erfolgreich zum Einsatz kommt, wenn unter einem Zweitgenerations-TKI ein Progress aufgetreten ist. Bei der Entwicklung von Lorlatinib wurden zwei wichtige Ziele erreicht. Es weist eine hohe Wirksamkeit im zentralen Nervensystem auf, und es bewirkt eine starke Hemmung des onkogenen ALK-Fusionsproteins, und zwar selbst dann noch, wenn sich dieses durch Resistenzmutation im ALK-Gen unter vorherigen Therapien verändert hat. Trotz dieser positiven Entwicklungen entstehen bei ALK-positiven Lungenkarzinomen im Therapieverlauf Resistenzen, und es besteht bei dieser Form des Lungenkrebses ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Hirnmetastasen. Daher besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an Therapien, die eine hohe und langfristige Wirksamkeit aufweisen, insbesondere auch intrakraniell.

Lorlatinib hat in der CROWN-Studie nun ebenfalls in der Erstlinie auf beeindruckende Weise Vorteile gegenüber Crizotinib demonstriert. Darüber hinaus zeigt Lorlatinib nun auch in einem indirekten Vergleich mit Brigatinib signifikante Wirksamkeitsvorteile beim progressionsfreien Überleben und der Zeit bis zum ZNS-Progress. Auch hier gemäß dem Prinzip strongest first zu behandeln, hieße somit, Lorlatinib in der Erstlinie zu geben. Das volle Potenzial von Lorlatinib lässt sich insbesondere in der Erstlinie ausschöpfen. Anstatt erst dann mit Lorlatinib zu behandeln, wenn unter anderen Therapien Hirnmetastasen gewachsen oder neu aufgetreten sind, können diese wirkungsvoller behandelt oder sogar über Jahre weitestgehend verhindert werden, wenn man mit Lorlatinib in der Erstlinie behandelt. Auch führt eine sequenzielle TKI-Therapie zur Akkumulation von ALK-Resistenzmutationen. Es ist plausibel, anzunehmen – und es



gibt entsprechende präklinische Daten –, dass mit Lorlatinib in der Erstlinie die Entstehung und somit die Akkumulation von Mutationen verhindert werden kann – eine mögliche Erklärung für das sehr lange PFS, das in der CROWN-Studie beobachtet wurde. Dies kann an einigen Zahlen verdeutlicht werden.

Von den Patientinnen und Patienten, die in der CROWN-Studie mit Lorlatinib behandelt wurden, waren nach drei Jahren noch 64 Prozent frei von einer Tumorprogression – ein bisher bei diesen Patienten unerreichter Wert. Insbesondere die ZNS-Wirksamkeit war eindrucklich. Von den Patienten in der CROWN-Studie mit messbaren Hirnmetastasen erreichten 72 Prozent eine vollständige Remission im ZNS. Von den 112 Patienten in der CROWN-Studie, die zu Studienbeginn keine Hirnmetastasen aufwiesen, entwickelte sich über einen Zeitraum von drei Jahren nur bei einer einzigen Person eine Hirnmetastasierung; ein klares Zeichen dafür, dass durch den frühen Einsatz von Lorlatinib eine zerebrale Metastasierung äußert lange hinausgezögert oder sogar verhindert werden kann. Es ist zu betonen, dass es bei Komplettremissionen und der Zeit bis zu einer erstmaligen zerebralen Metastasierung nicht etwa nur um unterschiedliche Ausmaße einer zerebralen Metastasierung geht, sondern um die Frage, ob Hirnmetastasen vorliegen oder nicht. Die Bedeutung dieser Tatsache für Patienten ist nicht zu unterschätzen, nicht zuletzt aufgrund der Vermeidung zerebraler Bestrahlungen und der Beschwerden, die mit Hirnmetastasen assoziiert sein können.

Das in der Erstlinie beobachtete Nebenwirkungsspektrum entspricht dem, das aus späteren Linien bekannt ist und es lässt sich gut kontrollieren. Dies zeigt sich an der nebenwirkungsbedingten Abbruchrate, die in der CROWN-Studie bei nur 7 Prozent lag. Daher sind wir davon überzeugt, dass die Gabe von Lorlatinib in der Erstlinie eine sehr wichtige Therapieoption für das ALK-positive NSCLC darstellt und Lorlatinib einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten aufweist. – Vielen Dank. Wir freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Schmitter und Herr Kayser, für diese Einführung. – Ich stelle für das Protokoll fest, dass Herr Professor Griesinger, der bei der Anwesenheitsabfrage noch abgänglich war, mittlerweile anwesend ist. – Meine erste Frage geht unmittelbar an die Kliniker. Wir haben gerade gehört, dass es wegen der Veränderungen in der zVT keine direkt vergleichenden Studien mit den neuen ALK-Inhibitoren Alectinib und Brigatinib gibt; gleichwohl die Frage an die Kliniker: Wo sehen Sie im Vergleich den Stellenwert von Lorlatinib, insbesondere im Zusammenhang mit den gerade von Herrn Kayser als besonders bedeutsam herausgestellten ZNS-Metastasen, die in der Versorgungsrealität mit sehr hoher Morbidität assoziiert sind? – Ich habe dazu zwei Wortmeldungen, zum einen von Herrn Professor Maschmeyer und von Herrn Professor Wörmann. – Herr Maschmeyer, Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ):** Schönen guten Morgen an alle! Danke für die Einladung. – Ich würde als Kliniker gemeinsam mit Herrn Wiedemann für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Stellung nehmen. Aus unserer Sicht ist Lorlatinib bei ALK-positiven NSCLCs hochwirksam. Wir sehen eine Ansprechrate von etwa 76 Prozent, bei einer ZNS-Wirksamkeit in der Originalarbeit von Shaw aus der CROWN-Studie von 66 Prozent. Wir sehen eine lang anhaltende Wirksamkeit und sind davon natürlich beeindruckt.

Auf der anderen Seite sehen wir gegenüber Brigatinib aus den vorliegenden Studiendaten, im Wesentlichen aus der ALTA-Studie, keine Überlegenheit, keinen Zusatznutzen, und zwar in keinem einzigen Punkt. Overall Survival-Daten liegen bislang zu Lorlatinib nicht vor – ein sehr entscheidender Endpunkt. In der Shaw-Arbeit ist gegenüber Crizotinib trotz der stark überlegenen Ansprechraten kein Overall Survival-Unterschied zu sehen. Die ZNS-Wirksamkeit liegt bei Brigatinib ebenfalls sehr hoch, nämlich bei 78 Prozent. Das hört sich höher an als bei Lorlatinib in der Shaw-Studie, aber im Crizotinib-Arm – in beiden Studien der Vergleichsarm – liegt die Ansprechrate auch etwa 10 Prozent unterschiedlich. Wir können davon ausgehen, dass es gleichwertig ist.

Zweiter Punkt: Wir sind wegen der erheblichen Nebenwirkungen besorgt, die für Lorlatinib in Bezug auf neurologische und psychiatrische unerwünschte Nebenwirkungen dargestellt worden sind, und zwar laut Fachinformation des Herstellers Pfizer in der Größenordnung von 28 Prozent, in der jetzt noch einmal aktuell dargestellten Sachlage durch Solomon et al. im JCO bei 35 Prozent, 39 Prozent davon Grad 2 bis 3, und knapp 40 Prozent zum Zeitpunkt der Auswertung unresolved, also nicht überwunden.

Die psychiatrischen Nebenwirkungen liegen bei 2,8 Prozent versus 1,2 Prozent bei Brigatinib. Dazu gibt es eine eigene gute Publikation. Wenn man das mit Solomon *et al.* vergleicht, sieht man, dass die 2,8 Prozent um einen deutlichen Prozentsatz höher liegen als bei den Vergleichssubstanzen. Das mag gering klingen, aber auch hier sind viele der psychiatrischen Nebenwirkungen nicht reversibel bzw. nicht überwunden. Ein Drittel der psychiatrischen Nebenwirkungen hat zu Hospitalisierungen geführt.

Dritter Punkt: Das mediane Alter der NSCLC-Patienten in Deutschland liegt bei 69 bis 70 Jahren – Angaben der DGHO. In der CROWN-Studie waren 61 Prozent mit einem Range von 51 bis 69, hört also genau dort auf, wo eigentlich das mediane Erkrankungsalter liegt. Interessanterweise sagt die Fachinformation von Pfizer zu der Substanz, dass keine Dosierungsempfehlung für betroffene Menschen über 65 Jahre gegeben werden kann, weil es dazu keine Daten gebe. Man kann unterstellen, dass die psychiatrischen und neurologischen Nebenwirkungen, die ich zitiert habe, bei Menschen, die im Median 69 oder 70 Jahre alt sind und dementsprechend viele noch älter, noch deutlicher ausgeprägt sind.

Zwei kurze Schlussbemerkungen: Der eine Punkt ist: ALK-Translokation findet man beim NSCLC bei 3 bis 5 Prozent. Das ist also eine kleine Subgruppe, die besonders gut behandelbar ist. Wir haben, glaube ich, zurzeit fünf oder sechs verschiedene ALK-Inhibitoren.

Letzter Punkt: In der CROWN-Studie waren nicht nur ungewöhnlich junge Menschen, sondern auch ungefähr 45 Prozent asiatische Patientinnen und Patienten behandelt worden. All das lässt den Brückenvergleich zu Brigatinib und die Beurteilung des Zusatznutzens für Menschen in unserem Versorgungsbereich noch schwieriger erscheinen. Noch mal: Aus Sicht der AkdÄ zeigt Lorlatinib im indirekten Vergleich mit Brigatinib keinen Zusatznutzen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Maschmeyer. – Jetzt Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es war offensichtlich richtig, dass Sie Herrn Professor Maschmeyer im letzten Jahr einen Vertrag bei der DGHO gegeben haben. – Danke schön.

Ich habe nur eine einzige Ergänzung: Das sind die Kriterien, die wir schon bei Brigatinib angemahnt haben. Für neurologisches Ansprechen sollte das heute nach RANO-Kriterien erfolgen und nicht nach RECIST-Kriterien. In der CROWN-Studie ist es nach RECIST-Kriterien gegangen, das halten wir für nicht mehr angemessen. Es ist präziser, nach RANO vorzugehen, und wir denken, dass Studien grundsätzlich alle bei neurologischen und ZNS-Manifestationen nach RANO gehen sollten. Insofern haben wir aus formalen Gründen auch ein Problem mit dem Vergleich Alectinib gegen Brigatinib. Wir halten die Klassifikation für unangemessen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Griesinger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Ich will sagen, dass wir bei Lorlatinib ein PFS haben nach 36,8 Monaten im Median – das ist gerade noch einmal geupdatet worden – von 68 Prozent. Das sind unerreichte Daten. Die gibt es mit keiner anderen Substanz. Die CR-Rate bei zerebralen Metastasen ist gerade wiedergegeben worden. Sie ist unerreicht. Bei keiner anderen Substanz gibt es diese komplette Remissionsrate von Lorlatinib, sodass es aus klinischer Sicht insbesondere bei Patienten mit einer behandlungsbedürftigen zerebralen Metastasierung eine große Rolle spielen wird. Herr Kayser hat schon gesagt – das hat uns wirklich alle sehr beeindruckt –, dass bei 112 Patienten nach 36,8 Monaten im Median als Follow up nur ein einziger Patient eine Progression im ZNS hat, wohingegen das bei 70 Prozent unter Crizotinib der Fall

ist. Es sind überragende Daten. Die gibt es mit keiner anderen Substanz. Insofern würde ich die Einschätzung ein wenig alterieren. Ich habe keinen Vertrag mit der DGHO, sondern bin ein reiner Kliniker.

Was die Nebenwirkungsrate angeht, ist das sicherlich etwas, wo wir in Deutschland momentan nur Daten in der Zweit-, Dritt-, Viert-, Fünftlinientherapie haben, in denen wir die Substanz eingesetzt haben. Es gibt noch keine große Erfahrung mit Lorlatinib in der Erstlinientherapie. Was zu konstatieren ist: Es ist völlig richtig, was Herr Maschmeyer gesagt hat. Aber was richtig relevant ist, ist die Frage, wie viele Therapieabbrüche bezogen auf treatment-related adverse events passieren, und das war um 2 Prozent niedriger als beim Crizotinib, sodass insgesamt die Substanz in der Erstlinientherapie mit den Möglichkeiten der Dosisreduktion – sagen wir einmal – relativ tolerabel zu sein scheint.

Wir sind, glaube ich, alle sehr davon überzeugt, dass es eine extrem wirkungsvolle Substanz ist, und ich glaube, dass es momentan noch schwer einzuschätzen ist, wie das Toxizitätsprofil von Lorlatinib im klinischen Alltag ist. Von der Studie her hat man zumindest den Eindruck, dass es beherrschbar ist, mit der Dosisreduktion beherrschbar ist und dass es offensichtlich auch längerfristig gegeben werden kann. Es gibt auch Daten, dass die Dosisreduktion, die dann notwendig ist, offensichtlich nicht mit einem Wirkungsverlust verbunden ist. Insofern würde ich es etwas positiver einschätzen als die Einschätzung, die Herr Maschmeyer gegeben hat. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Frau Wenzel-Seifert, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Guten Tag! Wir haben eine Frage zu dem indirekten Vergleich, zu dem jetzt Daten vorgelegt werden. Sie haben in Ihrer Stellungnahme – das ist eine Frage an das pharmazeutische Unternehmen – ausgeführt, dass diese Problematik der unterschiedlichen Operationalisierung bei den Endpunkten Morbidität und Lebensqualität und Safety aus Ihrer Sicht bei den Safety-Daten eine weniger große Rolle spielt, weil dort unabhängig vom Schweregrad diese Ereignisse – das ist immer die Zeit bis zum ersten Ereignis, das wir verzeichnen oder erfassen und betrachten – zum überwiegenden Anteil vor dem Progress stattfinden. Ich habe in der Stellungnahme darüber hinaus keine weiteren Daten gefunden. Wir schauen nicht auf die UE insgesamt, dort sind unterschiedliche Schweregrade subsummiert, sondern wir schauen uns die SUE, die schweren UE und die Abbrüche wegen UE an. Haben Sie dazu Daten nachgereicht und genauere Daten – das wäre auch von Interesse – zu den einzelnen Endpunkten, also nicht nur zu den Safety-Endpunkten, sondern auch zu Morbidität und Lebensqualität hinsichtlich der tatsächlichen Beobachtungsdauern; denn die fehlten auch, wenn ich die IQWiG-Bewertung richtig verstanden habe. Vielleicht könnten Sie das ausführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Wer möchte vom pU antworten? – Frau Kauffmann, bitte.

**Frau Kauffmann (Pfizer):** Wir sind der Meinung, dass diese Problematik der unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauer für jeden Endpunkt spezifisch betrachtet werden sollte, weil die Auswirkungen unterschiedlich sein können. Wir können nicht bei allen Endpunkten nachvollziehen, wann das erste Ereignis jeweils aufgetreten ist. Wie Sie schon gesagt haben, ist es bei den unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrades aufgrund von publizierten Daten tatsächlich ersichtlich, dass alle Patienten bereits vor dem Treatment switching, also vor der Progression, im Crizotinib-Arm das erste unerwünschte Ereignis erlitten haben und daher auch für diesen Endpunkt die unterschiedliche Nachbeobachtung keine Rolle spielt.

Wichtig ist, zu betonen, dass insbesondere bei den Wirksamkeitsendpunkten progressionsfreies Überleben und intrakranielle Zeit bis zur Progression die unterschiedliche Nachbeobachtung keine Rolle spielt, da die Zeit bis zur ersten Progression betrachtet wird und die Patienten in der ALTA-Studie nur nach der Progression auf die Behandlung mit Brigatinib wechseln konnten, sodass die Ereignisse, die eventuell später eingetreten sind, in dieser

Analyse keine Auswertung haben. Daher können wir davon ausgehen, dass wir hier aussagekräftige Daten haben, die den Vergleich zwischen Lorlatinib und Brigatinib ermöglichen und dass wir diese sehr gute Wirksamkeit, die wir hier zeigen konnten, durchaus so interpretieren können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu Frau Nink vom IQWiG.

**Frau Nink:** Danke schön. – Ich habe dazu zwei Fragen an den pU. Das eine ist, dass Sie gesagt haben, diese Ereignisse wären alle vor dem Therapiewechsel aufgetreten. Mir ist unklar, woher Sie diese Erkenntnis nehmen, weil wir nicht genau wissen, wann die Patientinnen und Patienten gewechselt sind und das teilweise schon sehr früh im Therapieverlauf in der ALTA-Studie passiert sein kann. Deshalb ist es mir sehr unklar, woher Sie das nehmen.

Die andere Frage ist, was die Operationalisierung zum ZNS-Progress betrifft. Die wichtigen Punkte sind eben angeklungen, dass die Operationalisierung zum einen nicht unmittelbar patientenrelevant ist, weil ausschließlich auf dieses bildgebenden Verfahren nach RECIST abgestellt wurde. Das betrifft beide Studien, genauso, wie auch der ZNS-Progress in beiden Studien unvollständig beobachtet wurde. Das sind die größten Probleme. Was die Unterschiedlichkeit in der Operationalisierung betrifft, kommt hinzu, dass, wie uns die Unterlagen aus dem damaligen Brigatinib-Dossier vorliegen, der ZNS-Progress auch beim Wechsel auf Brigatinib weiter beobachtet wurde. – Das noch einmal dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Bitte, Frau Kaufmann.

**Frau Kauffmann (Pfizer):** Zu den unerwünschten Ereignissen noch eine kurze Ergänzung: Dazu gibt es veröffentlichte Daten, wo für einige Endpunkte, aber leider nicht für alle ersichtlich ist, dass sie bereits in der Randomisierungsphase und nicht in der Cross-over-Phase aufgetreten sind.

Zum ZNS-Progress möchte ich noch einmal betonen, dass es aufgrund der Auswertungsart, dass zum Zeitpunkt der Progression zensiert wurde, nicht relevant ist, dass die Crizotinib-Patienten, die auf Brigatinib gewechselt haben, noch weiter beobachtet wurden; denn diese Ereignisse wurden in dieser Analyse nicht berücksichtigt. Wir haben den Wechsel auf Brigatinib immer unter der Voraussetzung, dass die Patienten einen Progress hatten. Da wir zum Zeitpunkt der extrakraniellen Progression zensieren, spielt es bei der Auswertung keine Rolle, dass einige Patienten hier gegebenenfalls länger beobachtet wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Nink, Frau Wenzel-Seifert, stellt Sie das zufrieden?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich finde es schade, dass wir jetzt keine Angaben zu den Beobachtungsdauern für die einzelnen Endpunkte haben. Das hätte einiges klären können. Insbesondere ist es unglücklich, dass wir einen indirekten Vergleich haben, in dem wir nur die OS-Daten betrachten und miteinander vergleichen. Das Gegengewicht fehlt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Nink.

**Frau Nink:** Ich würde gern noch einmal zu dieser Operationalisierung zurückkommen. Wir haben das damals in dem Addendum zur Brigatinib-Bewertung beschrieben. Es gibt tatsächlich zwei Operationalisierungen zu der ALTA-Studie, die in dem Addendum gezeigt wurden. Wir haben die ursprünglich aus dem Dossier, das Sie jetzt in der Stellungnahme herangezogen haben. Da ist, soweit wir das den Unterlagen entnehmen können, genau nach diesem Wechsel von Crizotinib auf Brigatinib der intrakranielle Progress weiter beobachtet worden. Das macht diesen Unterschied aus. Das heißt, Patienten, die zunächst einen extrakraniellen Progress hatten, wurden weiterbeobachtet.

Es gibt noch eine Analyse in den Stellungnahmen damals, wo der pU das herausgerechnet hat. Das ist aber wiederum eine Analyse, in die Daten der Weiterbeobachtung nach extrakraniell Progress insgesamt wieder eingeflossen sind. Das heißt, diese Operationalisierung passt

auch wieder nicht zu der CROWN-Studie. Also, wie wir es drehen und wenden, die Operationalisierungen passen nicht zusammen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. – Möchten Sie noch einmal replizieren, Frau Kaufmann? – Sonst habe ich Herrn Köhler von der Patientenvertretung mit einer Frage.

**Frau Kauffmann (Pfizer):** Gerne. – Es ist so, dass die Operationalisierungen übereinstimmen, da wir insbesondere in der Stellungnahme Daten nachgereicht haben, wo wir explizit zum Zeitpunkt der extrakraniellen Progression zensiert haben, wie das im Brigatinib-Dossier auch gemacht wurde. Das heißt, wir haben hier exakt die gleiche Operationalisierung gewählt. Allerdings möchte ich dazu sagen, dass sich gezeigt hat, dass es keinen Unterschied macht. Die Auswertung, in der nicht zum Zeitpunkt der extrakraniellen Progression zensiert wird, und die Analyse, in der nicht zur extrakraniellen Progression zensiert wird, zeigen fast identische Ergebnisse, und zwar in beiden Studien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kauffmann. – Herr Dr. Köhler, PatV.

**Herr Dr. Köhler:** Sehen die Kliniker bzw. der pU einen Zusammenhang zwischen der relativ hohen ZNS-Wirksamkeit und den doch relativ ungewöhnlich hohen Raten an neurokognitiven und psychiatrischen Erkrankungen und UE?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Köhler. – Dazu hat sich Herr Professor Maschmeyer gemeldet. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ):** Ich glaube schon, dass es etwas damit zu tun hat. Biologisch wäre das jedenfalls plausibel. Auf der anderen Seite ist es so, dass, wenn ich mir die publizierten Daten anschau, bei Shaw und der ALTA-Studie von Camidge die Wirksamkeit im ZNS und bei Lorlatinib bei Shaw mit 66 Prozent angegeben ist und bei Brigatinib mit 78 Prozent. Das habe ich eben schon einmal erwähnt. Es gibt auch da keinen Sprung nach oben. Gleichzeitig sind die psychiatrischen Nebenwirkungen, die in der Übersichtsarbeit von Sisi *et al.*, 2022, angegeben wurden, bei Brigatinib 1,2 Prozent und bei Lorlatinib 2,8 Prozent, sodass es vielleicht einerseits schon ein Klasseneffekt ist, auf der anderen Seite aber die Substanzen, die hier indirekt miteinander verglichen werden, möglicherweise diesbezüglich doch ein unterschiedliches Sicherheitsprofil haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Maschmeyer. – Herr Dr. Kayser vom pU und dann Herr Professor Griesinger.

**Herr Dr. Kayser (Pfizer):** Es ist schon so, dass ein wichtiges Ziel bei der Entwicklung von Lorlatinib war, dass es eine sehr hohe Penetration des ZNS erreicht, um dort die hohe Wirksamkeit bei den ZNS-Metastasen zu entfalten. Es ist durchaus vorstellbar, dass da ein gewisser Zusammenhang zu den Nebenwirkungen besteht.

Zu den Nebenwirkungen wollte ich anmerken, dass es zum einen so ist, dass diese Nebenwirkungen durchaus aus den späteren Linien bekannt sind. Bei denen, die wir für die Erstlinie sehen, ist das im Prinzip das gleiche Nebenwirkungsprofil wie das, was wir zuvor gesehen haben. Klar haben die verschiedenen TKI jeweils ein charakteristisches Nebenwirkungsspektrum, aber wie wir in dem indirekten Vergleich mit Brigatinib gesehen haben, sind gerade bei den Gesamtraten, also schwere und schwerwiegende Nebenwirkungen und insbesondere die Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten, letztlich keine signifikanten Unterschiede zu sehen. Sie sprachen vorhin die Arbeit aus dem JCO von Herrn Solomon vom April an. Dort ist gezeigt, dass sich bei den Patienten, bei denen diese ZNS-Nebenwirkungen auftreten, wo eine Intervention in Form einer Dosisreduktion oder Therapiepause erforderlich war, in 85 Prozent der Fälle diese Nebenwirkungen komplett zurückgebildet haben oder es zumindest zu einer Besserung kam, was für uns dafür spricht, dass diese Therapie doch gut handhabbar ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kayser. – Herr Professor Griesinger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Vielleicht auch in dem Sinn: Brigatinib und Alectinib sind beides im Wesentlichen Walk-Away-Substanzen. Man rezeptiert die dem Patienten, und bei Brigatinib macht man nach sieben Tagen einen Ausschluss einer interstitiellen Lungenerkrankungsproblematik. Aber ansonsten sind diese Substanzen extrem gut händelbar. Ich persönlich – auch wenn das jetzt vielleicht so beschrieben worden ist – habe noch nie eine psychiatrische Nebenwirkung bei einem ALK-Inhibitor gesehen, außer beim Lorlatinib. Lorlatinib ist sicherlich anspruchsvoller im Therapiemanagement. Von den publizierten Daten muss man vermuten, dass es weniger Nebenwirkungen in der Erstlinie als in späteren Linien gibt, womit auch immer das zusammenhängen mag. Es wäre extrem wünschenswert, Patientengruppen zu identifizieren, ob die mit Alter definiert sind; bei Lorlatinib waren es in der CROWN-Studie relativ alte Patienten für ALK-positive Tumoren. Ich erinnere daran, dass die ersten Studien ein medianes Alter von 50 Jahren hatten. Hier sind wir jetzt, glaube ich, bei 60 Jahren gewesen. Ob das ältere Patienten sind, ob es Patienten mit zerebralen Durchblutungsstörungen sind, das wissen wir alles nicht ganz genau. Es wäre sehr wünschenswert, dass hier weitere Daten generiert werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Ich schaue einmal in Richtung von Herrn Köhler. Ist die Frage beantwortet?

**Herr Dr. Köhler:** Im Wesentlichen ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich habe eine Frage zu der postulierten besseren Wirksamkeit auf ZNS-Filiae wegen der besseren Penetration und auch im Zusammenhang mit den Nebenwirkungen. Sie, Herr Kayser, haben eben die bessere ZNS-Penetration angesprochen. Da kann man sich vorstellen, dass dann mehr im Gehirn passiert – ich sage einmal ganz salopp –, vielleicht auch in unerwünschter Richtung. Ich wollte noch einmal das aufgreifen, was Professor Wörmann am Anfang ansprach, der klar gesagt hat – und so fordern wir das auch immer, wenn wir beraten –, dass man bei den ZNS-Fällen wenigstens die RANO-Kriterien erfasst und nicht nur bildgebend nach RECIST, die zumindest die Symptomatik mit berücksichtigen. Wir haben bereits Beschlüsse, wo wir das anerkannt haben.

Jetzt ist meine Frage: ZNS-Filiae machen neben möglichen motorischen Einschränkungen, je nachdem, wo sie lokalisiert sind, möglicherweise neurologische oder auch psychiatrische Ausfälle, und sie wirken sich auf das OS aus. Aber das OS wird separat erfasst. Dann entwickelt man ein Arzneimittel, das eine stärkere Penetration hat, sicherlich auch, damit die Symptomatik durch ZNS-Filiae geringer wird. Es wird gesagt, dass das mit einer hohen symptomatischen Belastung einhergeht. Das wurde hier nicht erfasst. Aber wenn man möglicherweise, auch wenn das insgesamt sehr geringe Prozentzahlen sind – ich sage einmal: unter 3 Prozent, die so etwas zeigen –, dann diese Symptomatik nicht erfasst, wie wollen Sie die Abwägung des Benefits treffen, den Sie postulieren, der möglicherweise vielleicht teilweise mit stärkerer ZNS-Symptomatik durch die Therapie erkaufte wird? Warum wurden die RANO-Kriterien vor diesem Hintergrund nicht angewendet? Die sind so ganz neu nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Kayser.

**Herr Dr. Kayser (Pfizer):** Zunächst ein kurzer Satz zu den RANO-Kriterien: Nach meinem Verständnis ist es so, dass auch bei den RANO-Kriterien der Progress letztlich überwiegend durch radiologische Kriterien definiert wird. Es gibt eine Konstellation, in der ein Progress ohne einen entsprechenden bildgebenden Befund auftreten kann. Das ist, wenn sich der sogenannte klinische Status verschlechtert. Es wäre wünschenswert gewesen, das in der Studie untersucht zu haben, allerdings gibt es mehrere Arbeiten, die eine sehr hohe Konkordanz zwischen den RECIST- und RANO-Kriterien aufweisen. Insofern wäre es möglicherweise durchaus denkbar,

dass sich hier ein ähnliches Ergebnis gezeigt hätte, was zu dem Zeitpunkt aber nur Spekulation ist.

Zu der Abwägung zwischen den Effekten und dem Nutzen durch die Therapie, gerade in Bezug auf Hirnmetastasen, ist es so, dass letztlich die unter Lorlatinib auftretenden Nebenwirkungen durch die üblichen Therapiemanagementmaßnahmen wie Dosisreduktion und Therapiepausen durchaus handhabbar sind. Insofern ist es aus unserer Sicht so, dass, wenn es möglich ist, Hirnmetastasen zu verhindern, die durchaus längerfristig mit Nebenwirkungen assoziiert sein können, die auch bestimmte Behandlungen wie zum Beispiel Bestrahlungen erforderlich machen können, dass letztlich diese Therapiemanagementmaßnahmen der einfachere Weg sind, diese neurologischen Nebenwirkungen zu bekämpfen und dass letztlich die gute zerebrale Wirksamkeit hier überwiegt. Insbesondere Bestrahlungen können durchaus mit bestimmten Nebenwirkungen assoziiert sein. Es gibt sogar Untersuchungen, die nahelegen, dass es beim ALK-positiven NSCLC einige Zeit nach der Bestrahlung gehäuft zu solchen Strahlennekrosen kommt. Insofern sehen wir es als extrem wichtig an, dass es eine systemische Therapie gibt, die eine hohe Wirksamkeit auf diese zerebralen Metastasen aufweist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kayser. – Herr Professor Maschmeyer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ):** Ich würde gern noch einmal auf die Feststellung zurückkommen, dass die zentralnervösen Nebenwirkungen durch adäquates Management – Dosisreduktion etc. – gut beherrschbar sind. Ich zitiere noch einmal die Arbeit von Solomon aus dieser Lorlatinib-Studiengruppe aus dem JCO dieses Jahres. Der beschreibt 35 Prozent zentralnervöse Nebenwirkungen, davon 39 Prozent Grad 2 bis 3 und davon 38 Prozent zum Zeitpunkt der Auswertung unresolved. Wie gehen Sie mit diesen 38 Prozent von Patienten um, die zum Zeitpunkt der Publikation eine nicht überwundene ZNS-Toxizität haben? Es ist mir nicht klar, wieso Sie sagen, man kann alles problemlos durch Dosisreduktion und klinisches Management beseitigen. 38 Prozent unresolved!

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Maschmeyer. – Herr Kayser, bitte.

**Herr Dr. Kayser (Pfizer):** Die ZNS-AEs, die hier weiterhin bestanden, waren überwiegend von geringen Graden. Es heißt in dieser Arbeit, dass 62 Prozent ohne Intervention gemanagt werden konnten, und von diesen sind zum Teil einige spontan zurückgegangen. Von den Fällen, in denen eine Dosisreduktion oder eine Therapiepause erforderlich war, waren 75 Prozent resolved und 10 Prozent zumindest gebessert. Es ist schon so, dass die entweder geringgradig und somit einigermaßen erträglich persistierten oder wenn es nicht erträglich war, konnte man durch diese Dosisreduktion letztlich diese bessern. Wie wir vorhin gehört haben, ist durch die Dosisreduktion, wenn die in begründeten Fällen erfolgt, kein Verlust der Wirksamkeit zu erwarten. Insofern ist es so, dass man, wenn diese Nebenwirkungen dazu führen, dass das alltägliche Leben des Patienten beeinträchtigt wird, diese Therapiemanagementmaßnahmen ergreifen sollte, und wenn man diese ergreift, sehen wir in dieser Arbeit, dass in den meisten Fällen eine entsprechende Besserung eingetreten ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kayser. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Dr. Müller:** Nicht ganz. Warum die RANO-Kriterien nicht verwendet wurden, ist nicht ganz beantwortet worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kayser, wollen Sie dazu etwas sagen oder Schweigen? – Herr Griesinger.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Vielleicht aus klinischer Sicht über die RANO-Kriterien hinaus: Der für uns relevanteste Endpunkt ist der Endpunkt, dass man auf eine Ganzhirnbestrahlung verzichten kann. Ich sage einmal, eins, zwei Metastasen stereotaktisch zu bestrahlen, ist in der Regel heutzutage gut möglich. Bei bis zu vier wird das unproblematisch gemacht. Aber zerebrale Metastasen, die einer Ganzhirnbestrahlung zugeführt werden müssen, zu verhindern,

wäre der entscheidende Endpunkt. Den haben wir bisher in keiner der Studien, aber die Tatsache, dass überhaupt der Progress von zerebralen Metastasen, egal in welcher Form, hier offensichtlich eine absolute Rarität darstellt, und Lorlatinib ist ein positives Faktum, das man auf jeden Fall kennen sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Noch eine kurze Ergänzung, ob RECIST oder RANO besser wäre: Ja, bei der Bildgebung ist RECIST ähnlich. Was für uns kritisch ist, ist, dass wir bei der Therapie einer Reihe von Erkrankungen gesehen haben, dass es am Anfang sogenannte Pseudoprogressionen gibt, also Reaktionen, und dass es bei den RANO-Kriterien relevant ist, in welchem Kontext. Es gibt gleichzeitig eine Steroidbehandlung. Insofern sehen wir ein zusätzliches Kriterium, das relevant gewesen wäre. Ich will es jetzt nicht zu sehr vertiefen, aber wir würden nicht denken, dass RECIST komplett durch RANO ersetzt werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Das war auch das, was Ihre Frage intendiert hat, Frau Müller. Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben bislang wenige Ereignisse bezogen auf das Gesamtüberleben. Können Sie absehen, wann hier finale Daten zum Gesamtüberleben vorgelegt werden könnten? – Bitte, Frau Kauffmann.

**Frau Kauffmann (Pfizer):** Genau. Das ist richtig. Bisher sind nur wenige OS-Ereignisse eingetreten, sodass wir noch keine aussagekräftigen Ergebnisse zum Gesamtüberleben haben. Aktuell gehen wir davon aus, dass wir im Jahr 2025 finale OS-Daten vorlegen können. Allerdings ist diese zeitliche Abschätzung mit Unsicherheit behaftet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist klar. Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zusammenzufassen. Das machen Sie wieder, Frau Schmitter.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Ja, genau. Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Vielen Dank für die Diskussion gerade. Es wurde deutlich, dass Lorlatinib eine hochwirksame Substanz ist, insbesondere bei den ZNS-Metastasen. Das Nebenwirkungsprofil und wie damit umgegangen werden kann, ist bekannt. Von daher sehen wir Lorlatinib als eine wichtige Behandlungsoption für die Patientinnen und Patienten in der Erstlinie. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Herzlichen Dank auch an die Kliniker. Wir werden das, was hier diskutiert wurde, selbstverständlich in unsere Beurteilung einbeziehen. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche allen, die uns jetzt verlassen, noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 11:46 Uhr



## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2021-B-135 Lorlatinib**

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Lorlatinib

[zur Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

- Arzneimittel zur Behandlung des NSCLCs mit aktivierenden EGFR- oder BRAF-V600-Mutationen wurden nicht berücksichtigt.
- Arzneimittel zur Behandlung des NSCLCs mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

#### **Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:**

- Brigatinib (ALK-positives NSCLC ohne Vortherapie mit ALK-TKI): Beschluss vom 15.10.2020
- Atezolizumab: Beschluss vom 02.04.2020
- Lorlatinib (ALK-positives NSCLC nach Vortherapie mit ALK-TKI): Beschluss vom 22.11.2019
- Durvalumab: Beschluss vom 04.04.2019
- Alectinib (ALK-positives NSCLC, Erstlinie): Beschluss vom 21.06.2018
- Ceritinib (ALK-positives NSCLC, Erstlinie): Beschluss vom 01.02.2018
- Crizotinib (ROS1-positives NSCLC): Beschluss vom 16.03.2017
- Crizotinib (vorbehandeltes ALK-positives NSCLC): Beschluss vom 15.12.2016
- Nivolumab: Beschluss vom 20.10.2016
- Ramucirumab: Beschluss vom 01.09.2016
- Crizotinib (ALK-positives NSCLC, Erstlinie): Beschluss vom 16.06.2016

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nintedanib: Beschluss vom 18.06.2015</li> </ul> <p><b>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</b> - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie</p>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lorlatinib L01XE44 Lorviqua®	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.
<b>Antineoplastische Mittel:</b>	
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Docetaxel L01CD02 generisch	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. [...]

Etoposid L01CB01 Riboposid®	Kombinationstherapie folgender Malignome: – Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %), [...]
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...].
Paclitaxel L01CD01 generisch	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane®	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Pemetrexed L01BA04 generisch	Pemetrexed ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist.
Vindesin L01CA03 Eldesine®	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).

generisch	
<b>Proteinkinase-Inhibitoren:</b>	
Alectinib L01XE36 Alecensa®	Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten.
Brigatinib L01XE43 Alunbrig®	Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.
Ceritinib L01XE28 Zykadia®	Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC)
Crizotinib L01XE16 Xalkori®	XALKORI als Monotherapie wird angewendet bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)</li> <li>– Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)</li> </ul>
Nintedanib L01XE31 Vargatef®	Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.
Entrectinib L01XE56 Rozlytrek®	Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.
Erlotinib L01XE03 generisch	Bei Patienten mit Tumoren ohne aktivierende EGFR-Mutationen ist Erlotinib angezeigt, wenn andere Therapieoptionen als ungeeignet erachtet werden.
<b>Antikörper:</b>	

<p>Atezolizumab L01XC32 Tecentriq®</p>	<p>Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden.</p>
<p>Bevacizumab L01XC07 Avastin®</p>	<p>Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet.</p>
<p>Nivolumab L01XC17 Opdivo®</p>	<p>OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.</p>
<p>Durvalumab L01XC28 Imfinzi®</p>	<p>IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokalfortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in <math>\geq 1\%</math> der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.</p>
<p>Ramucirumab L01XC21 Cyramza®</p>	<p>Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.</p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2021-B-135 (Lorlatinib)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 7. Juni 2021



## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	5
2 Systematische Recherche .....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte .....	6
3.2 Cochrane Reviews.....	15
3.3 Systematische Reviews .....	20
3.4 Leitlinien.....	72
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	105
Referenzen .....	107
Anhang .....	114

## Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
AFA	Afatinib
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATEZO	Atezolizumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
Bev	Bevacizumab
BSC	Best supportive care
CIS	Cisplatin
CNS	Zentrales Nervensystem/central nervous system
CTX	Cytotoxic Chemotherapy
DAHTA	DAHTA Datenbank
DCR	Disease Control Rate
DOC	Docetaxel
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EPHPP	Effective Public Health Practice Project Tool
ERL	Erlotinib
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gem	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
ICI	Immune-Checkpoint Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten rat sarcoma oncogene Mutation

LoE	Level of Evidence
M+	mutation positive (EGFR)
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NINTE	Nintedanib
NIVO	Nivolumab
NSCLC	non-small cell lung cancer
NSQ	Non-Squamous
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall Survival
PAX	Paclitaxel
PC	paclitaxel and carboplatin
PD-1	anti-programmed cell death receptor 1
PD-L1	antiprogrammed cell death ligand
PEM	Pemetrexed
PEMBRO	Pembrolizumab
PFS	Progression Free Survival
Pt+B	Platinum plus Bevacizumab
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SQ	Squamous
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TA	Targeted Agent
TKI	Tyrosinkinsaseinhibitor
TPS	Tumor Proportion Score
TRAE	Treatment related adverse event
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
VTE	Venous Thromboembolism
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted mean difference.
WT	Wild Type

## 1 Indikation

Indikation für die Synopse: Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *NSCLC* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 03.05.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1593 Referenzen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 64 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

---

#### **G-BA, 2021 [17].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Entrectinib (ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 18. Februar 2021.

#### **Anwendungsgebiet**

Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Crizotinib

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

#### **G-BA, 2020 [23]. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Oktober 2020 - Brigatinib.**

#### **Anwendungsgebiet**

Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

a) Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom mit Hirnmetastasen, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden:

- Crizotinib  
oder
- Alectinib

b) Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ohne Hirnmetastasen, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden:

- Crizotinib  
oder
  - Alectinib
-

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

a) Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom mit Hirnmetastasen, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden:

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Crizotinib: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

b) Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ohne Hirnmetastasen, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden:

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Crizotinib: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

---

### **G-BA, 2019 [20].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. April 2019 – Durvalumab.

#### **Anwendungsgebiet**

IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in  $\geq 1$  % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1).

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, deren Tumoren PD-L1 in  $\geq 1$  % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

---

### **G-BA, 2020 [16].**

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); letzte Änderung in Kraft getreten am 01. August 2020.

III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

1. Hinweise zur Anwendung von Carboplatin gemäß § 30 Abs. 1 a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) -Kombinationstherapie

b) Behandlungsziel: palliativ

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

- Cisplatin
- Docetaxel
- Etoposid
- Gemcitabin
- Ifosfamid
- Mitomycin
- Paclitaxel
- Pemetrexed
- Vindesin
- Vinorelbin
- Afatinib
- Alectinib -
- Erlotinib -
- Gefitinib -
- Osimertinib -
- Ceritinib -
- Crizotinib -
- Nintedanib -
- Atezolizumab -
- Bevacizumab -
- Necitumumab -
- Nivolumab -
- Ramucirumab -
- Pembrolizumab

d) Spezielle Patientengruppe: Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin in Frage kommen. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

- Monotherapie

---

### **G-BA, 2018 [28].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juni 2018 - Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom).

#### **Anwendungsgebiet**

Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Crizotinib

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

---

#### **G-BA, 2016 [19].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. September 2016 – Ramucirumab.

#### **Anwendungsgebiet**

„Ramucirumab (Cyramza®) ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.“

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Docetaxel oder Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

oder

- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Afatinib, Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)

oder

- Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden)

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

#### **G-BA, 2016 [27].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 – Nivolumab.

#### **Anwendungsgebiet**

„OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.“

[Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Behandlung von Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Über den Zusatznutzen von Nivolumab bei Patienten mit plattenepithelialer Histologie informiert der Beschluss zu Nivolumab vom 4. Februar 2016.]



### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib angezeigt ist: Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Docetaxel oder Pemetrexed

oder

- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Afatinib, Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)

oder

- Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden)

2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib angezeigt ist:

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist:

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-SupportiveCare: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2016 [21].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Februar 2016 – Nivolumab.

### **Anwendungsgebiet**

OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist: Docetaxel

2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist: Best-Supportive-Care

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-SupportiveCare: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2015 [26].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. Juni 2015 – Nintedanib.

#### **Anwendungsgebiet**

Nintedanib (Vargatef®) wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed  
oder
- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)  
oder
- Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

---

### **G-BA, 2018 [18].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Februar 2018 – Ceritinib.

#### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Juni 2017):**

Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).

#### **Vergleichstherapie**

Crizotinib

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2017 [25].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2017 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv).

**Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25.08.2016):**

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)

1) nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:  
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus  
*oder*  
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:  
alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2) vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

**Vergleichstherapie:**

- Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt:  
Docetaxel oder Pemetrexed
- Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt:  
Best-Supportive-Care

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive- Care:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

## G-BA, 2016 [24]

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht -kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1 -positiv, Erstlinie).

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23.11.2015):**

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).

### **Vergleichstherapie**

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:  
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus  
oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:  
alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed *oder* Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed:**

- Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

---

## G-BA, 2016 [22].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 – Crizotinib.

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23.10.2012):**

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC).

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Docetaxel oder Pemetrexed zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein).

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Best-Supportive-Care zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## 3.2 Cochrane Reviews

---

### **Ferrara R et al., 2021 [14].**

Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer.

#### **Fragestellung**

To determine the effectiveness and safety of first-line immune checkpoint inhibitors, as monotherapy or in combination compared to platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), according to the level of PD-L1 expression.

#### **Methodik**

##### Population:

- participants with metastatic NSCLC or locally advanced NSCLC not susceptible to curative treatment. People should have not received any first-line systemic treatment.

##### Intervention/Komparator

- Single-agent immune checkpoint inhibitors (ICIs) versus standard first-line therapy (doublet chemotherapy  $\pm$  bevacizumab).
- Doublet immune checkpoint inhibitors (ICIs) versus standard first-line therapy (doublet chemotherapy  $\pm$  bevacizumab).

A doublet chemotherapy regimen includes any platinum-based doublet along with a third-generation agent (i.e. gemcitabine, vinorelbine, taxanes, pemetrexed).

##### Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, HRQoL, AEs

##### Recherche/Suchzeitraum:

- from inception to 31st December 2020

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

#### **Ergebnisse**

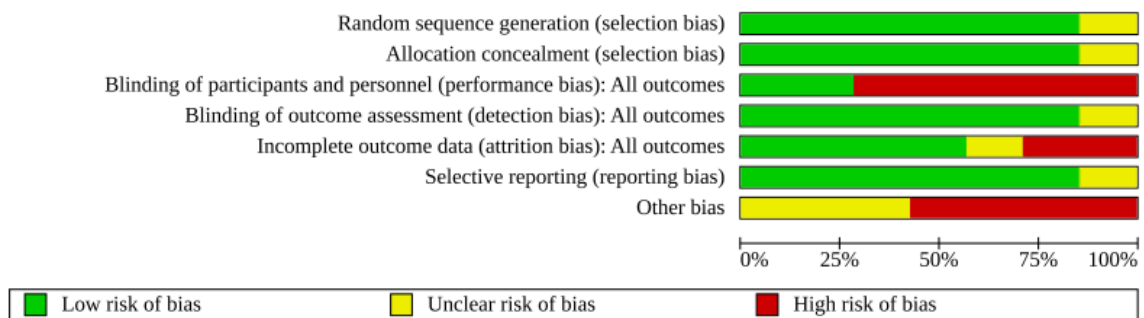
##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 trials (seven completed and eight ongoing trials)
- Data for 5893 participants from seven trials comparing first-line single- (six trials) or double- (two trials) agent ICI with platinum-based chemotherapy, one trial comparing both firstline single- and double-agent ICsI with platinum-based chemotherapy.

##### Qualität der Studien:

- All trials were at low risk of selection and detection bias, some were classified at high risk of performance, attrition or other source of bias. The overall certainty of evidence according to GRADE ranged from moderate-to-low because of risk of bias, inconsistency, or imprecision.

**Figure 2. 'Risk of bias' graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.**



### Studienergebnisse:

- Note: The majority of the included trials reported their outcomes by PD-L1 expressions, with PD-L1  $\geq 50$  being considered the most clinically useful cut-off level for decision makers. Also, in order to avoid overlaps between various PDL-1 expressions we prioritised the review outcomes according to PD-L1  $\geq 50$ .
- Single-agent ICI: In the PD-L1 expression  $\geq 50\%$  group single-agent ICI probably improved OS compared to platinum-based chemotherapy (hazard ratio (HR) 0.68, 95% confidence interval (CI) 0.60 to 0.76, 6 RCTs, 2111 participants, moderate-certainty evidence). In this group, single-agent ICI also may improve PFS (HR: 0.68, 95% CI 0.52 to 0.88, 5 RCTs, 1886 participants, low-certainty evidence) and ORR (risk ratio (RR):1.40, 95% CI 1.12 to 1.75, 4 RCTs, 1672 participants, low-certainty evidence). HRQoL data were available for only one study including only people with PDL1 expression  $\geq 50\%$ , which suggested that single-agent ICI may improve HRQoL at 15 weeks compared to platinum-based chemotherapy (RR: 1.51, 95% CI 1.08 to 2.10, 1 RCT, 297 participants, low-certainty evidence). In the included studies, treatment-related AEs were not reported according to PD-L1 expression levels. Grade 3-4 AEs may be less frequent with single-agent ICI compared to platinum-based chemotherapy (RR: 0.41, 95% CI 0.33 to 0.50, I<sup>2</sup> = 62%, 5 RCTs, 3346 participants, lowcertainty evidence).
- Double-agent ICI: Double-ICI treatment probably prolonged OS compared to platinum-based chemotherapy in people with PD-L1 expression  $\geq 50\%$  (HR: 0.72, 95% CI 0.59 to 0.89 2 RCTs, 612 participants, moderate-certainty evidence). Trials did not report data on HRQoL, PFS and ORR according to PD-L1 groups. Treatment related AEs were not reported according to PD-L1 expression levels. The frequency of grade 3-4 AEs may not differ between double-ICI treatment and platinum-based chemotherapy (RR: 0.78, 95% CI 0.55 to 1.09, I<sup>2</sup> = 81%, 2 RCTs, 1869 participants, low-certainty evidence).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The evidence in this review suggests that single-agent ICI in people with NSCLC and PD-L1  $\geq 50\%$  probably leads to a higher overall survival rate and may lead to a higher progression-free survival and overall response rate when compared to platinum-based chemotherapy and may also lead to a lower rate of adverse events and higher HRQoL. Combined ICI in people with NSCLC and PD-L1  $\geq 50\%$  also probably leads to a higher overall survival rate when compared to platinum-based chemotherapy, but its effect on progression-free survival, overall response rate and HRQoL is unknown due to a lack of data. The rate of adverse events may not differ between groups.

This review used to be a living review. It is transitioned out of living mode because current research is exploring ICI in association with chemotherapy or other immunotherapeutic drugs versus ICI as single agent rather than platinum based chemotherapy.

---

**Vasconcellos VF et al., 2020 [56].**

Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer.

**Fragestellung**

To assess the effectiveness and safety of carboplatin-based chemotherapy compared with cisplatin-based chemotherapy, both in combination with a third-generation drug, in people with advanced NSCLC.

To compare the QoL of people with advanced NSCLC receiving chemotherapy with cisplatin and carboplatin combined with a third-generation drug.

**Methodik**

Population:

- People with pathologically confirmed NSCLC, with metastatic disease, or pleural or pericardial effusion (stage IIIB or IV)

Intervention/Komparator:

- Cisplatin plus gemcitabine versus carboplatin plus gemcitabine
- Cisplatin plus docetaxel versus carboplatin plus docetaxel
- Cisplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus paclitaxel
- Cisplatin plus vinorelbine versus carboplatin plus vinorelbine
- Cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus irinotecan

Endpunkte:

- Overall survival, Health-related quality of life (HRQoL), One-year survival rate, Objective response rate, Drug toxicities

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Januar 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

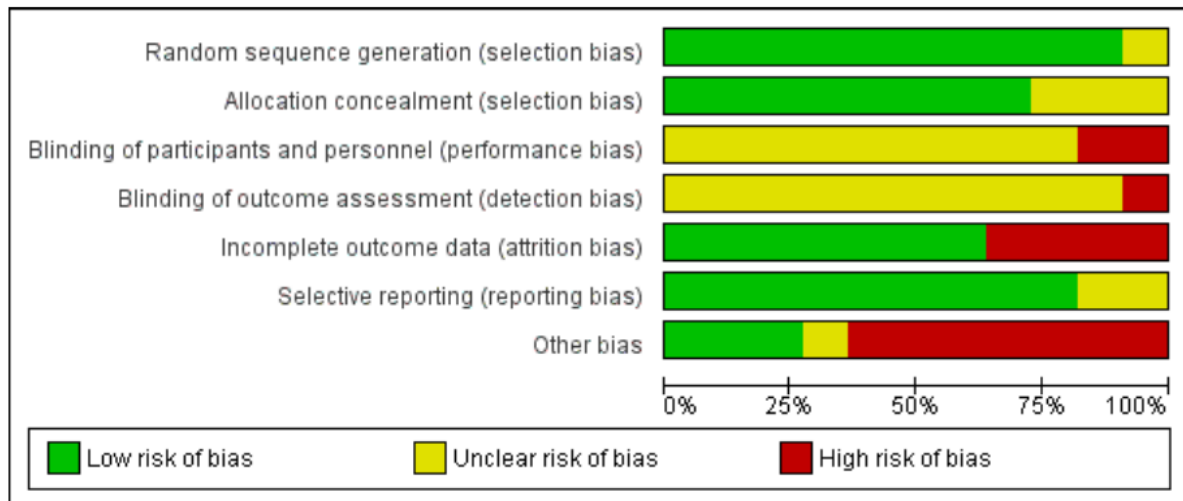
**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- one additional RCT, for a total of 11 included RCTs (5088 participants, 4046 for metaanalysis)



### Qualität der Studien:



### Studienergebnisse:

- No difference in overall survival (hazard ratio (HR) 0.99, 95% confidence interval (CI) 0.82 to 1.20; 10 RCTs; 2515 participants; high-quality evidence); one-year survival rate (risk ratio (RR) 0.98, 95% CI 0.89 to 1.08; I<sup>2</sup> = 17%; 4004 participants; all 11 RCTs; high-quality evidence); or response rate (RR 0.89, 95% CI 0.79 to 1.00; I<sup>2</sup> = 12%; all 11 RCTs; 4020 participants; high-quality evidence).
- A subgroup analysis comparing carboplatin with different doses of cisplatin found an overall survival benefit in favour of carboplatin-based regimens when compared to cisplatin at lower doses (40 to 80 mg/m<sup>2</sup>) (HR 1.15, 95% CI 1.03 to 1.28; 6 RCTs; 2508 participants), although there was no overall survival benefit when carboplatin-based chemotherapy was compared to cisplatin at higher doses (80 to 100 mg/m<sup>2</sup>) (HR 0.93, 95% CI 0.83 to 1.04; I<sup>2</sup> = 0%; 4 RCTs; 1823 participants).
- Carboplatin caused more thrombocytopenia (RR 2.46, 95% CI 1.49 to 4.04; I<sup>2</sup> = 68%; 10 RCTs; 3670 participants) and was associated with more neurotoxicity (RR 1.42, 95% CI 0.91 to 2.23; I<sup>2</sup> = 0%, 5 RCTs; 1489 participants), although we believe this last finding is probably related to a confounding factor (higher dose of paclitaxel in the carboplatin-containing treatment arm of a large study included in the analysis).
- There was no statistically significant difference in renal toxicity (RR 0.52, 95% CI 0.19 to 1.45; I<sup>2</sup> = 3%; 3 RCTs; 1272 participants); alopecia (RR 1.11, 95% CI 0.73 to 1.68; I<sup>2</sup> = 0%; 2 RCTs; 300 participants); anaemia (RR 1.37, 95% CI 0.79 to 2.38; I<sup>2</sup> = 77%; 10 RCTs; 3857 participants); and neutropenia (RR 1.18, 95% CI 0.85 to 1.63; I<sup>2</sup> = 94%; 10 RCTs; 3857 participants) between cisplatin-based chemotherapy and carboplatin-based chemotherapy regimens.
- Two RCTs performed a health-related quality of life analysis; however, as they used different methods of measurement we were unable to perform a meta-analysis. One RCT reported comparative health-related quality of life data between cisplatin and carboplatin-containing arms but found no significant differences in global indices of quality of life, including global health status or functional scales.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Advanced NSCL patients treated with carboplatin or cisplatin doublet with third-generation chemotherapy drugs showed equivalent overall survival, one-year survival, and response rate. Regarding adverse events, carboplatin caused more thrombocytopenia, and cisplatin

caused more nausea/vomiting. Therefore, in this palliative therapeutic intent, the choice of the platin compound should take into account the expected toxicity profile, patient's comorbidities and preferences.

*Kommentare zum Review*

- Gemischte Population; keine Subgruppenanalysen zu Therapielinie oder Stadium

### 3.3 Systematische Reviews

---

#### **Wang DD et al., 2021 [59].**

Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immunotherapies for non-small cell lung cancer: a network meta-analysis.

#### **Fragestellung**

to conduct a network meta-analysis to compare the safety and efficacy of these immune checkpoint inhibitors (ICIs).

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with advanced non-small cell lung cancer

##### Intervention:

- PD-1/PD-L1 inhibitors

##### Komparator:

- Chemotherapy

##### Endpunkte:

- OS and/or PFS

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Embase databases for English-language articles published up to December 20, 2020

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 19 RCTs, including 12,753 patients

## Charakteristika der Population:

Table I. Details of all included trials.

Study	Study characteristics					D-L1 expression			Patient characteristics			
	Treatment details	Sample size	Line of treatment	Histology types	Median follow-up (months)	≥50% (n)	1%-49% (n)	<1% (n)	% Male	% of current or former smokers	% of non-squamous	Median age
KEYNOTE-010	Pem Chemo	690	Second or late	Mixed	42.6	290	400	0	62%	82%	70%	63
		343				152	191	0	61%	78%	70%	62
KEYNOTE-024	Pem Chemo	154	First-line	Mixed	25.2	154	0	0	59.7%	96.8%	81.2%	64.5
		151				151	0	0	62.9%	87.4%	82.1%	66
KEYNOTE-033	Pem Chemo	213	Second or later	Mixed	18.8	114	112	0	73.7%	N/A	N/A	60.6†
		212				98	98	0	77.4%	N/A	N/A	61.0†
KEYNOTE-042	Pem Chemo	637	First-line	Mixed	14	299	338	0	71%	78%	62%	63
		637				300	337	0	71%	78%	61%	63
KEYNOTE-189	Pem+Chemo Chemo	410	First-line	Non-SCC	23.1	132	128	127	62.0%	88.3%	100%	65
		206				70	58	63	52.9%	87.9%	100%	63.5
KEYNOTE-407	Pem+Chemo Chemo	278	First-line	SCC	14.3	73	103	95	79.1%	92.1%	0%	65
		281				73	104	99	83.6%	93.2%	0%	65
CheckMate 017	Niv Chemo	135	Second or later	SCC	36.6 (minimum)	17	NA	54	82%	90%	0%	63
		137				12	NA	52	71%	94%	0%	63
CheckMate 026	Niv Chemo	271	First-line	Mixed	13.5	88	NA	0	89%	88%	76%	63
		270				126	NA	0	88%	87%	76%	65
CheckMate 057	Niv Chemo	292	Second or later	Non-SCC	36.6 (minimum)	66	NA	108	53%	79%	100%	61
		290				46	NA	101	58%	78%	100%	64
CheckMate 078	Niv Chemo	338	Second or late	Mixed	25.9 (minimum)	NA	NA	138	78%	70%	61%	60
		166				NA	NA	67	81%	71%	60%	60
CheckMate 227 (Part 1)	Niv+Ipi Niv Niv+Chemo Chemo	583	First-line	Mixed	29.3 (minimum)	205	191	187	67.4%	85.2%	71.9%	64
		396				214	182	0	68.7%	86.4%	70.5%	64
		177				0	1	176	73.4%	83.1%	75.7%	64
		583				192	205	186	66.0%	85.6%	72.2%	64
CheckMate 277 (Part 2)	Niv+Chemo Chemo	377	First-line	Mixed	19.5 (minimum)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		378				NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
OAK	Ate Chemo	425	Second or later	Mixed	26 (minimum)	72	173	180	61%	80%	74%	63
		425				65	161	199	61%	83%	74%	64
IMpower110	Ate Chemo	277	First-line	Mixed	13.4	107	170	0	70.8%	86.6%	69.3%	64
		277				98	179	0	69.7%	87.4%	69.7%	65
IMpower130	Ate+Chemo Chemo	451	First-line	Non-SCC	18.5	88	128	235	59%	89%	100%	64
		228				42	65	121	59%	92%	100%	65
IMpower131	Ate+Chemo Chemo	343	First-line	SCC	26.8	48	134	161	80%	77.20%	0%	65
		340				44	126	170	80%	77.20%	0%	63
IMpower132	Ate+Chemo Chemo	292	First-line	Non-SCC	28.4	25	63	88	66.4%	87%	100%	64
		286				20	72	75	66.4%	90%	100%	63
MYSTIC	Dur Chemo	374	First-Line	Mixed	30.2	118	161	95	68.4%	84.8%	71.4%	65
		372				107	182	83	67.2%	86.0%	71.5%	64
ARCTIC (Study B)	Dur Chemo	117	Third-line or later	Mixed	9.1	0	N/A	52	62.4%	76.1%	75.2%	63
		118				0	N/A	58	68.6%	81.4%	76.3%	65

Abbreviations: NA: not available; Ate: atezolizumab; Pem: pembrolizumab; Ipi: ipilimumab; Niv: nivolumab; Dur: durvalumab; Chemo: chemotherapy; SCC: Squamous Cell Carcinoma. Notes: † Mean age

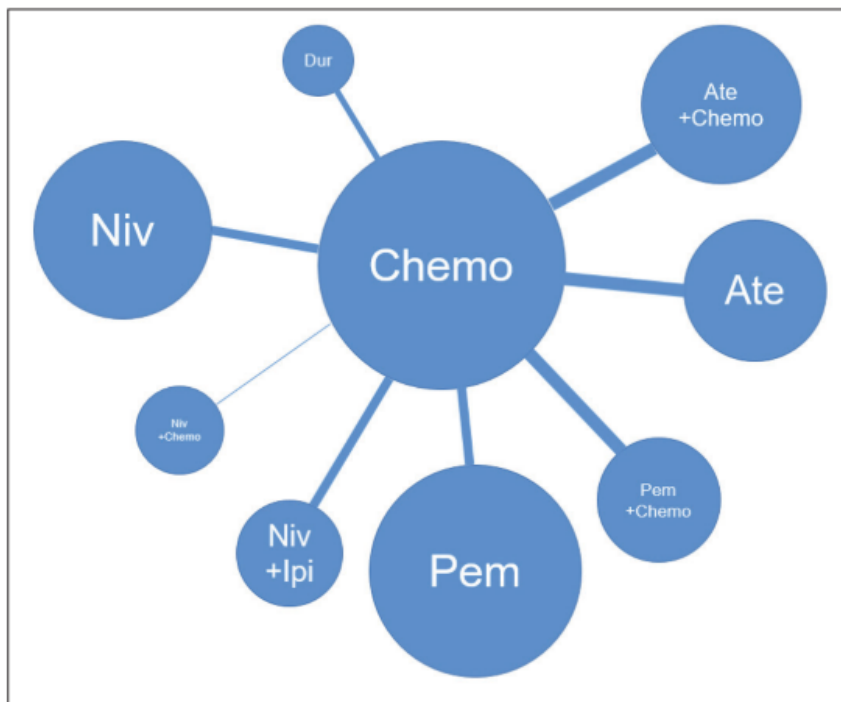
## Qualität der Studien:

- Overall, 18 trials were considered to have low risk of bias for the overall survival outcome. One trial (CM 227 Part 2) was considered to have an unclear risk of bias as three domains were assessed as having an unclear risk.
- In the selection bias domain, 18 trials were considered low risk, and one (CM 227 Part 2) was considered unclear risk. In the reporting bias domain, 18 trials were considered low risk, and one (CM 227 Part 2) was considered unclear risk. In the performance bias domain, all trials were considered to be low risk for the overall survival outcome as this is unlikely to be affected by the lack of blinding in the open trial design. Only two trials

(KN-189 and KN-407) had a low risk of bias for PFS, as these were the only double-blind trials.

- In the detection bias domain, all trials were considered low risk for the overall survival outcome as this is unlikely to be affected by lack of blinding. Ten trials (KN-010, KN-024, KN-033, KN-042, KN-189, KN-407, CM 017, CM 026, CM 227 Part 1, MYSTIC) were also considered low risk for the PFS outcome, as they used blinded independent central reviewers for radiographic assessment of progression.
- All trials were considered low risk for attrition bias. Most trials allowed crossover, and this was considered to be a source of other potential bias.

#### Studienergebnisse:



**Figure 1.** Network of eligible comparisons. The size of the nodes is proportional to the number of patients randomized to receive the treatment. The width of the lines is proportional to the number of trials comparing the connected treatments. Abbreviations: Pem, pembrolizumab; Ate, atezolizumab; Dur, durvalumab; Ipi, ipilimumab; Niv, nivolumab; Chemo, chemotherapy.

- In the analysis of all-comers, the pembrolizumab/chemotherapy combination ranked best for overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).
- Durvalumab was the only ICI treatment that showed no benefit over chemotherapy.
- In the first-line setting only, in terms of OS, atezolizumab, pembrolizumab/chemotherapy, and nivolumab/ipilimumab ranked as the best treatments for patients with PD-L1 expression levels of  $\geq 50\%$ , 1-49%, and  $< 1\%$ , respectively.
- Nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab, and durvalumab all had lower odds of grade 3 or greater treatment-related adverse events (TRAEs) compared to chemotherapy.
- With the addition of chemotherapy to any ICI regimen, the odds of TRAEs increased in a considerable and statistically significant way.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

While the pembrolizumab/chemotherapy combination was the most effective therapy in the overall cohort of all-comers, treatment preferences varied by treatment-line setting, tumor characteristics, and outcome of interest. In the first-line setting, the most effective

treatments for patients with PD-L1 expressions of  $\geq 50\%$ , 1-49%, and  $< 1\%$  were atezolizumab, pembrolizumab/chemotherapy, and nivolumab/ipilimumab, respectively.

#### *Kommentare zum Review*

- Siehe auch: Liang, J.et al., 2020 [42]

---

### **Yang Y et al., 2021 [60].**

The optimal immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.

#### **Fragestellung**

Metaanalysis that compared the efficacy and safety of PD-1 inhibitor + CT with PD-L1 inhibitor + CT.

#### **Methodik**

##### Population:

- advanced patients with NSCLC patients

##### Intervention/Komparator:

- PD-1 + CT vs PD-L1 + CT

##### Endpunkte:

- progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR) and treatmentrelated adverse events (TRAEs)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, and major international scientific meetings were searched from inception dates to March 2020

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 phase III RCTs with 4253 patients

## Charakteristika der Population:

**Table 1** Characteristics of patients comparing PD-1/PD-L1 inhibitors plus chemotherapy or PD-1/PD-L1 inhibitors alone with chemotherapy in 8 randomized controlled trials included in the meta-analysis

Study	Author	Year	Trial phase	Study group (regime and no. of Pts.)	Control group (regime and no. of Pts.)	Inclusion criteria
CheckMate 227	Hellmann	2018	III	NIV plus PBC	177 PBC alone	160 Stage IV or recurrent NSCLC without targetable genetic aberration, with a high tumor mutational burden ( $\geq 10$ mutations per megabase)
KEYNOTE-021	Langer	2016	III	PEM plus PBC	60 PBC alone	63 Stage IIIB or IV, non-squamous NSCLC without targetable genetic aberration
KEYNOTE-189	Gandhi	2018	III	PEM plus PBC	410 PBC alone	206 Stage IV non-squamous NSCLC without targetable genetic aberration
KEYNOTE-407	Paz-Ares	2018	III	PEM plus PBC	278 PBC alone	281 Stage IV, squamous NSCLC
Impower 130	West	2019	III	ATE plus PBC	447 PBC alone	226 Stage IV, non-squamous NSCLC without targetable genetic aberration
Impower 131	Jotte	2018	III	ATE plus PBC	343 PBC alone	340 Stage IV, squamous NSCLC
Impower 132	Papadimitra-kopoulou	2018	III	ATE plus PBC	292 PBC alone	286 Stage IV non-squamous NSCLC without targetable genetic aberration
Impower 150	Socinski	2018	III	ATE plus PBC	353 PBC alone	331 Stage IIIB or IV, non-squamous NSCLC without targetable genetic aberration

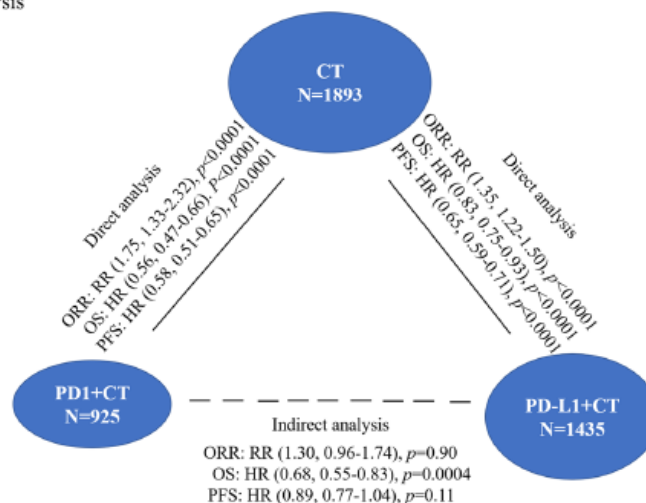
NIV nivolumab, PBC platinum-based chemotherapy, PEM pembrolizumab, ATE atezolizumab

## Qualität der Studien:

- All of the studies were of high quality.

## Studienergebnisse:

### B Indirect Analysis



**Fig. 3** Forest plots of progression-free survival (PFS) comparing PD-1+CT or PD-L1+CT versus chemotherapy alone and indirect comparison between PD-1+CT versus PD-L1+CT. In B, solid lines represented the existence of direct comparisons between treatment regimens, and dashed line represented the indirect comparison

between PD-1+CT versus PD-L1+CT. The size of the circle corresponds to the enrolled patient number. PD-1 anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, PD-L1 anti-PD-L1 immune checkpoint inhibitor, CT chemotherapy, ORR objective response rate, OS overall survival, PFS progression-free survival

- PD-1 + CT led to notably longer OS most in low/negative expression of PD-L1 for NSCLC patients compared with PD-L1 + CT.
- In terms of Grade 3–5 TRAEs, the results showed that PD-1 + CT and PD-L1 + CT exclusively increased the risk of adverse incidence than CT alone, especially for PD-L1 + CT ( $p < 0.00001$ ).

- For subgroups including female, young patients, patients with nonsmoker, and EGFR/ALK wild-type, PD-1 + CT was associated with prolonged OS ( $p < 0.05$ ).
- For no liver metastasis of NSCLC patients, obviously OS advantage for patients treated with PD-1 + CT compared to PD-L1 + CT was found.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This exploratory analysis from our meta-analysis demonstrated ICIs + CT provides a survival advantage over CT alone in a large proportion of metastatic NSCLC patients, and it is worth noting that in terms of tumor response, OS and PFS, the superiority of combined PD-1 + CT over PD-L1 + CT as a first-line treatment strategy for advanced NSCLC patients according to indirect analysis.

### *Kommentare zum Review*

- Siehe auch: Li, L. et al., 2020 [41]

---

### **Yang YL et al., 2020 [61].**

Effect of alectinib versus crizotinib on progression-free survival, central nervous system efficacy and adverse events in ALK-positive non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.

#### **Fragestellung**

to evaluate the different efficacies of alectinib and crizotinib on progression-free survival (PFS), central nervous system (CNS) progression and adverse events (AEs) in NSCLC patients with ALK-positive.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with NSCLC

##### Intervention:

- alectinib

##### Komparator:

- crizotinib or without control

##### Endpunkte:

- PFS, cumulative incidence of CNS progression, incidence of adverse events (AEs)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Cochrane Library, and Web of Science. The cut-off date of the search was 30 April 2019.

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool



## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Ten studies were included with in total 2,377 patients

### Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of included studies

First author	Year	Registration number	Treatment	Study design	Number of patients	Outcomes	Country	Age median [range]	Male
Gadgeel <i>et al.</i> (19)	2014	AF002-JG NCT01588028	Alectinib 300–900 mg twice a day	Prospective cohort, single arm	47	Establish the recommended phase 2 dose	USA	56 [40–83]	57.0%
Hida <i>et al.</i> (12)	2017	J-ALEX	Alectinib 300 mg twice daily, crizotinib 250 mg twice daily	Randomized controlled trial	207	PFS, OS, adverse events	Japan	61 [27–85]	40.0%
Ito <i>et al.</i> (20)	2017	–	Alectinib 300 mg twice daily, crizotinib 250 mg twice daily	Retrospective cohort	61	ORR, TTF, PFS	Japan	64 [28–89]	42.6%
Masuda <i>et al.</i> (16)	2019	UMIN000014989	300 mg twice-daily alectinib	Prospective cohort, single arm	1221	Incidence of adverse, drug reactions, overall survival	Japan	62 [22–91]	46.1%
Nishio <i>et al.</i> (21)	2018	J-ALEX	Alectinib 300 mg twice daily, crizotinib 250 mg twice daily	Randomized controlled trial	207	CNS progression	Japan	62 [27–85]	42.0%
Novello <i>et al.</i> (22)	2018	NCT02604342	Alectinib 600mg twice daily chemotherapy (pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> or docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> , every 3 weeks)	Randomized controlled trial	107	PFS, adverse events	Germany	55.5 [21–82]	56.9%
Ou <i>et al.</i> (17)	2016	NP28673 (NCT01801111)	Alectinib 600 mg twice daily within 30 minutes after eating	Prospective cohort, single arm	138	ORR adverse events	16 countries	52 [22–79]	44.0%
Peters <i>et al.</i> (11)	2017	ALEX	Alectinib 600 mg twice daily, crizotinib 250 mg twice daily	Randomized controlled trial	303	PFS, CNS progression, ORR, OS, adverse events	n countries	58 [25–88]	45.0%
Shaw <i>et al.</i> (15)	2016	NP28761 (NCT01871805)	Alectinib 600 mg orally twice daily in 21-day cycles	Prospective cohort, single arm	87	ORR PFS; ORR, DCR in the CNS, adverse events	USA	54 [29–79]	45.0%
Tamura <i>et al.</i> (14)	2017	AF-001JP	Oral alectinib 300 mg twice per day	Prospective cohort, single arm	46	ORR, disease control rate, PFS, overall survival, pharmacokinetics, and safety	Japan	48 [26–75]	47.8%
Total	10 studies				2,377				

CNS, central nervous system; DCR, disease control rate; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression free survival; TTF, time to treatment failure.

### Qualität der Studien:

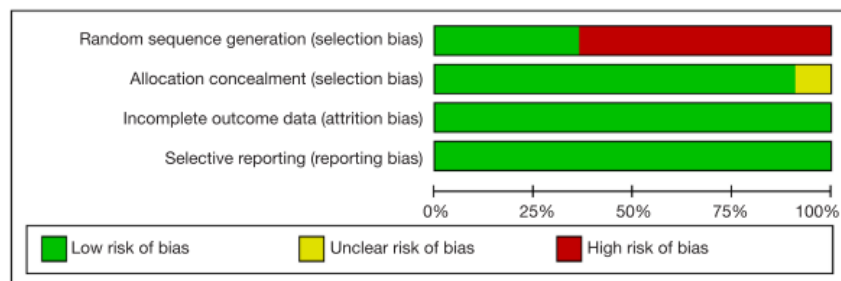


Figure 3 Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.

### Studienergebnisse:

- Alectinib showed significant PFS superiority over crizotinib. The pooled HR =0.41 (95% CI: 0.29–0.53) indicated that the alectinib therapy group did have significantly longer PFS than that of the crizotinib group.

- Based on 5 clinical trials, the cumulative incidence of CNS progression for patients treated with alectinib at 6 months (10%, 95% CI: 5–16%) and 12 months (16%, 95% CI: 9–24%) was calculated.
- Based on 7 clinical studies, the risk of AEs related to treatment with alectinib was determined: alectinib was associated with 28 cases of AE grade  $\leq 2$  and 9 cases of AE grade  $\geq 3$ ; among the top 4 incidences of AE grade  $\geq 3$ , were blood creatine phosphokinase increased 5.6%, ALT increased 2.5%, AST increased 2.4% and anemia 1.8%.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Taken together, the results indicate that alectinib significantly prolongs PFS, and it better controls CNS metastases than crizotinib; however, there is insufficient evidence that alectinib could completely replace crizotinib. Although alectinib has a smaller gastrointestinal response than crizotinib, it still is associated with prominent liver damage and myalgia, which is worthy of attention. This systematic review and meta-analysis can provide some references for the clinical use of alectinib.

---

### **Elliott J et al., 2020 [10].**

ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis.

#### **Fragestellung**

to assess the relative effects of individual anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC).

#### **Methodik**

##### Population:

- Treatment-naïve or experienced participants with phase III or IV ALK-positive and/or ROS1-positive NSCLC

##### Intervention:

- ALK inhibitors (e.g, crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib, ensartinib, and entrectinib)

##### Komparator:

- Placebo, chemotherapy, radiotherapy, another ALK inhibitor, or the same ALK inhibitor at a different dose

##### Endpunkte:

- treatment-related death, overall survival, progression-free survival, and SAEs

##### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL, and grey literature (July 23, 2019)

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's ROB tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 RCTs

### Charakteristika der Population:

Table 1. Study characteristics of included randomized controlled trials.

Author, yr, page (study name; NCT no.) (companion publications)	Population	Groups (no. randomized)	Duration of treatment, median (IQR), months	Cross-over between treatment groups allowed?	Reported outcomes of interest to this review	Funding source
<b>Chemotherapy-controlled</b>						
Wu 2018, p. 1549 (PROFILE 1029; NCT01639001)[28, 30]	18–70 years, ALK-positive NSCLC, with ECOG score of 0–2, with no prior systemic treatment	Crizotinib 250 mg BID (104) Chemotherapy (103)	NR	Not reported	TR death; OS; PFS (independent review)*;	Pharma
Shaw 2013, p. 2385 (PROFILE 1007; NCT00932893)[16, 31] (Blackhall 2014)[32]	≥ 18 yr, ALK-positive NSCLC, with ECOG score of 0–2, with progressive disease after one prior platinum-based chemotherapy regimen	Crizotinib, 250 mg BID (173) Chemotherapy (174)	NR	Not during study period; participants from the chemotherapy arm could enroll in NCT00932451	TR death; OS; PFS (independent radiologic review)*	Pharma
Solomon 2014, p. 2167[25] (PROFILE 1014; NCT01154140) (Thorne-Nuzzo 2017,[33] Solomon 2016[34], Solomon 2018 [35])	≥ 18 yr, ALK-positive NSCLC, with ECOG score of 0–2, with no prior systemic treatment	Crizotinib 250 mg BID (172) Chemotherapy (171)	10.9 (range 0.4 to 34.3) 4.1 (range 0.7 to 6.2)	Yes; participants in the chemotherapy arm with disease progression could cross to the crizotinib arm provided safety criteria were met	TR death; OS; PFS (independent review)*	Pharma
Zhao 2015, p. 616[18]	≥ 18 yr, ALK-positive NSCLC, Karnofsky performance status (KPS) score ≥ 70, following first- or second-line chemotherapy	Crizotinib, 250 mg BID (14) Chemotherapy (14)	NR	Not reported	TR death; SAEs	Non-pharma
Novello 2018, p. 1409 (ALUR; NCT02604342) [26]	ALK-positive NSCLC, with ECOG score of 0–2; two prior lines of systemic therapy including one line of chemotherapy and one of crizotinib	Alectinib 600 mg BID (72) Chemotherapy (35)	20.1 wk (range 0.4–62.1) 6.0 wk (range 1.9–47.1)	Yes; cross-over from chemotherapy to alectinib was permitted following progression	OS; PFS (investigator-assessed)*	Pharma
Soria 2017, p. 917[24, 36] (ASCEND-4; NCT01828099)	≥ 18 yr, ALK-positive NSCLC, ECOG score of 0–2, previously untreated	Ceritinib 750 mg QD (189) Chemotherapy (187)	66.4 (30.8 to 83.7) 29.9 (13.0 to 62.3)	Yes, participants in the chemotherapy arm could crossover to ceritinib after disease progression	TR death; OS; PFS (independent review)*; SAEs	Pharma
Shaw 2017, p. 874 (ASCEND-5; NCT01828112)[23, 37] (Kiura 2018[38])	≥ 18 yr, ALK-positive NSCLC, with WHO performance status of 0–2, one or two previous chemotherapy regimens and previous crizotinib for at least 21 d	Ceritinib 750 mg QD (115) Chemotherapy (116)	30.3 (13.3 to 54.1) 6.3 (6.0 to 15.1)	Yes, participants in the chemotherapy arm could cross over to the ceritinib group after disease progression	TR death; OS; PFS (independent review)*	Pharma
<b>Head-to-head comparisons of ALK inhibitors</b>						
Zhou 2019, p. 437 (ALESIA; NCT02838420)[29]	≥ 18 yr, ALK-positive NSCLC, ECOG score of 0–2, life expectancy of >12wk, no prior systemic therapy	Crizotinib 250 mg BID (62) Alectinib 600 mg BID (125)	12.6 14.7	No	TR death; OS; PFS (investigator assessed)*; SAEs	Pharma
Camidge 2018, p. 1 (ALTA-1L; NCT02737501)[25]	≥ 18 yr, ALK-positive locally advanced or metastatic NSCLC, with at least one measurable lesion, and no prior ALK-targeted therapy	Crizotinib 250 mg BID (138) Brigatinib 180 mg QD (137)	7.4 (range 0.1 to 19.2) 9.2 (range 0.1 to 18.4)	Yes; patients in the crizotinib group could cross over to brigatinib after disease progression	TR death; OS; PFS (independent review)*	Pharma
Peters 2017, p. 829 (ALEX; NCT02075840)[5, 39] (Camidge 2019[40]; Gadgeel 2018[41])	≥ 18 yr, ALK-positive NSCLC, with ECOG score of 0–2, with no prior systemic treatment	Crizotinib 250 mg BID (151) Alectinib 600 mg BID (152)	17.6 (0.3 to 27.0) 18.6 (0.5 to 29.0)	No	TR death; OS; PFS (investigator assessed)*	Pharma

Hida 2017, p. 29[21] (J-ALEX; JAPICeti-132316)	≥ 20 yr, ALK-positive NSCLC, with ECOG score of 0-2, ALK-inhibitor naïve, chemotherapy-naïve or had received 1 regimen of chemotherapy	Crizotinib 250 mg BID (104) Alectinib 300 mg BID (103)	NR	Not during study period; Treatment crossover after study withdrawal was allowed in both groups	TR death; PFS (independent review)*	Pharma
Hida 2016, p. 1642 (JP28927; JapicCTI-132186)[19] (Nishio 2018[42])	≥ 20 yr, ALK-positive NSCLC, with ECOG score of 0-1; prior treatment, including other ALK inhibitors, was allowed	Cross-over (300 mg BID total for all groups; 35 participants): Alectinib 20/40 mg capsules Alectinib 150 mg capsules Extension: Alectinib 300 mg BID (150 mg capsules)	13.1 (range 11.1 to 15.0)	Yes by design during cross-over phase	TR death	Pharma
Kim 2017 (ALTA, NCT02094573)[22, 43] (Kawata 2019[44])	≥ 18 yr, ALK-positive NSCLC, with ECOG performance status of 0-2, disease progression while receiving crizotinib	Brigatinib 90 mg QD (109) Brigatinib 180 mg QD (110)	NR	Yes, participants in the 90 mg/d group could cross to the 180 mg/d group after disease progression	PFS (independent review), SAEs	Pharma

BID = twice daily, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, NSCLC = non-small cell lung cancer, OS = overall survival, PFS = progression-free survival, QD = once daily, RCT = randomized controlled trial, SAE = serious adverse event, TR = treatment-related, WHO = World Health Organization.

\*Primary outcome.

**Table 2. Participants characteristics of included randomized controlled trials.**

Author, yr, page (study name; NCT no.)	Group	Age, yr, median (range)*	Male, %	Current smoking, %	Never smoked, %	Brain or CNS metastases, %	ECOG0, %	ECOG 1, %	ECOG2, %	Adenocarcinoma, %
<b>Treatment naïve</b>										
Zhou 2019[29] (ALESIA; NCT02838420)	Crizotinib	49 (IQR 41-59)	55	5	73	37	98**		2	97
	Alectinib	51 (IQR 43-59)	51	3	67	35	97**		3	94
Wu 2018[28] (PROFILE 1029; NCT01639001)	Chemotherapy	50 (23-69)	42	9	70	31	96**		4	98
	Crizotinib	48 (24-67)	48	7	75	20	96**		4	96
Camidge 2018[25] (ALTA-1L; NCT02737501)	Crizotinib	60 (29-89)	41	5	54	30	96**		4	99
	Brigatinib	58 (27-86)	50	3	61	29	96**		4	92
Soria 2017, p. 917 (ASCEND-4; NCT01828099)	Chemotherapy	54.0 (22-80)	39	8	65	33	37†	56†	6†	98
	Ceritinib	55.0 (22-81)	46	8	57	31	37	57	7	95
Peters 2017[5] (ALEX; NCT02075840)	Crizotinib	54.0 (18-91)	42	3	65	38	93**		7	94
	Alectinib	58.0 (25-88)	45	8	61	42	93**		7	90
Solomon 2014[17] (PROFILE 1014; NCT01154140)	Chemotherapy	54 (19-78)	37	3	65	27	95**		5	94
	Crizotinib	52 (22-76)	40	6	62	26	94**		6	94
<b>Treatment experienced</b>										
Novello 2018[26] (ALUR; NCT02604342)	Chemotherapy	59 (37-80)	49	6	46	74	31	54	14	100
	Alectinib	55.5 (21, 82)	57	3	49	65	40	51	8	100
Hida 2017[21] (J-ALEX; JAPICeti-132316)	Crizotinib	59.5 (25-84)	39	3	59	28	46	52	2	99
	Alectinib	61.0 (27-85)	40	2	54	14	52	46	2	97
Kim 2017[22] (ALTA; NCT02094573)	BRI 90 QD	50.5 (18-82)	45	NR	63	71	30	63	6	96
	BRI 180 QD	56.5 (20-81)	42	NR	57	67	41	51	8	98
Shaw 2017[23] (ASCEND-5; NCT01828112)	Chemotherapy	54.0 (47.0-64.0)‡	47	1	53	59	44†	52†	4†	97
	Ceritinib	54.0 (44.0-63.0)‡	41	3	62	57	49	43	8	97
Hida 2016[19] (JP28927; JapicCTI-132186)	Alectinib (cross-over)	45.0 (21-78)	46	3	60	NR	43	57	NR	100
Zhao 2015[18]	Chemotherapy	58.1 (13.2)‡	64	NR	NR	NR	NR	NR	NR	29
	Crizotinib	55.3 (12.7)‡	57	NR	NR	NR	NR	NR	NR	43
Shaw 2013[16] (PROFILE 1007; NCT00932893)	Chemotherapy	49 (24-85)	45	5	64	34	37	55	8	94
	Crizotinib	51 (22-81)	43	3	62	35	42	49	9	95

BRI = brigatinib, CNS = central nervous system, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, IQR = interquartile range, NR = not reported, QD = once daily, SD = standard deviation.

\*Unless otherwise stated.

†WHO performance score.

‡Mean (SD).

§Median (IQR).

\*\*ECOG0 or ECOG1.

### Qualität der Studien:

- Most RCTs were at low ROB for randomization (62%) and allocation concealment (54%), although 38% and 46% of studies did not report details of randomization and allocation concealment, respectively. Performance and detection bias were of concern for all RCTs because of the open-label design. All RCTs that reported progression-free survival employed an independent review committee to ascertain disease progression; however, the primary outcome in three RCTs was based on unblinded assessment of progression-free survival by trial investigators. The ROB owing to selective reporting was unclear for 23% of RCTs, primarily owing to a lack of available protocol or registration record; two RCTs (15%) were at high ROB owing to differences between the protocol and published manuscript. Other concerns included the potential for participant cross-over between study groups with unclear reporting of outcome data by group allocation.

### Studienergebnisse:

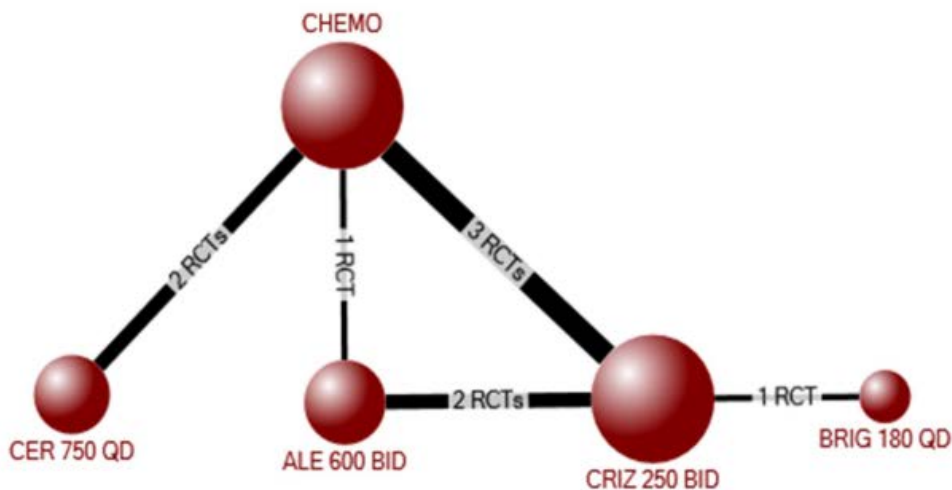


Fig 2. Evidence network for the network meta-analysis of overall survival among all participants (treatment experienced and naïve).

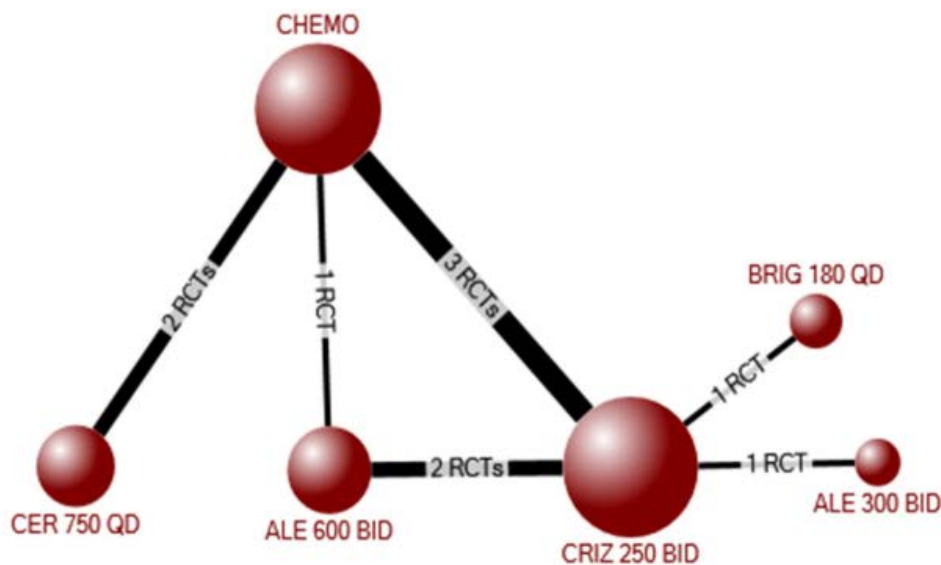


Fig 3. Evidence network for the network meta-analysis of progression-free survival among all participants (treatment experienced and naïve).

- Treatment-related deaths were rare, with 10 deaths attributed to crizotinib (risk difference v. chemotherapy: 0.49, 95% credible interval [CrI] -0.16 to 1.46; odds ratio 2.58 (0.76–11.37)).

- All ALK inhibitors improved PSF relative to chemotherapy (hazard ratio [95% CrI]: crizotinib 0.46 [0.39–0.54]; ceritinib 0.52 [0.42–0.64]; alectinib 300 BID 0.16 [0.08–0.33]; alectinib 600 BID 0.23 [0.17–0.30]; brigatinib 0.23 [0.15–0.35]), while alectinib and brigatinib improved PFS over crizotinib and ceritinib (alectinib v. crizotinib 0.34 [0.17–0.70]; alectinib v. ceritinib 0.30 [0.14–0.64]; brigatinib v. crizotinib 0.49 [0.33–0.73]; brigatinib v. ceritinib 0.43 [0.27–0.70]).
- OS was improved with alectinib compared with chemotherapy (HR 0.57 [95% CrI 0.39–0.83]) and crizotinib (0.68 [0.48–0.96]).
- Use of crizotinib (odds ratio 2.08 [95% CrI 1.56–2.79]) and alectinib (1.60 [1.00–2.58]) but not ceritinib (1.25 [0.90–1.74]), increased the risk of serious adverse events compared with chemotherapy.
- Results were generally consistent among treatment-experienced or naïve participants.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Treatment-related deaths were infrequent among ALK-positive NSCLC. Among patients with ALK-positive NSCLC, progression-free survival was improved by crizotinib, ceritinib, alectinib, and brigatinib compared with chemotherapy, while alectinib and brigatinib were significantly better than crizotinib and ceritinib. Overall survival was improved only by alectinib; however, the findings are likely confounded by crossover between treatment groups and should be interpreted with caution. Few studies have enrolled participants with ROS1 mutations, and additional research is needed in this area.

### *Kommentar zum Review:*

- Siehe auch: Fan, J. et al., 2018 [13] & Breadner, D. et al., 2020 [3]

---

### **Chen JH et al., 2018 [5].**

Indirect comparison of efficacy and safety between immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy in advanced non-small-cell lung cancer

### **Fragestellung**

(...) indirect comparison to compare the safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors, antiangiogenic therapy, and conventional chemotherapy.

### **Methodik**

#### Population:

- patients with unresectable locally advanced or metastatic NSCLC either treatment-naïve or first-line chemotherapy failure

#### Intervention/Komparator:

- anti-angiogenesis inhibitors, immunotherapy or chemotherapy as first-line therapy or subsequent therapy

#### Endpunkte:

- overall survival, progression free survival and all grade 3 to 5 adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- up to July 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 37 RCTs involving 16810 patients were included to conduct meta-analysis and indirect comparisons
- Eighteen trials were conducted as first line setting and nineteen trials were designed as subsequent therapy. Among the trials of first line setting, eighteen trials compared anti-angiogenetic agents or immune checkpoint inhibitors with doublet platinum-based treatment. In terms of the trials of subsequent therapy, seventeen trials compared anti-angiogenic agents or immune checkpoint inhibitors with docetaxel and two trials compared these newer treatments with pemetrexed.
- Nineteen anticancer agents were analyzed, including anti-angiogenetic agents (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab, nintedanib, axitinib, sorafenib, vandetanib, and sunitinib), immune checkpoint inhibitors (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab and atezolizumab) and traditional chemotherapy (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel and pemetrexed)

Qualität der Studien:

- The quality of the included RCTs were generally good with low risk of bias. The most common bias was the lack of blinding in about 38% of included trials with open-label designed. In the domain of other risk of bias, one trial by Wang Y. et al. was at high risk of bias due to single center design.

Studienergebnisse:

- Overall survival (OS):
  - The results of pairwise meta-analysis of direct comparisons of OS: In the first line setting, use of pembrolizumab significantly prolonged OS (HR: 0.60; 95%CI: 0.41–0.88; p = 0.010; heterogeneity: single trial). In the subsequent setting, the use of nivolumab (HR: 0.67; 95%CI: 0.55–0.82; p = 0.0001; heterogeneity: p = 0.24;  $I_2$  = 27%), pembrolizumab (HR: 0.71; 95%CI: 0.58–0.87; p = 0.001; heterogeneity: single trial), atezolizumab (HR: 0.73; 95%CI: 0.63–0.84; p < 0.0001; heterogeneity: p = 1.00;  $I_2$  = 0%) and ramucirumab plus docetaxel (HR: 0.86; 95%CI: 0.75–0.98; p = 0.02; heterogeneity: p = 1.00;  $I_2$  = 0%) showed significant OS benefit versus standard chemotherapy.
  - Indirect comparison of OS: For the first line setting, both use of pembrolizumab alone (HR: 0.6; 95%CI: 0.4–0.91) and the combination of bevacizumab and doublet platinum-base therapy (HR: 0.86; 95%CI: 0.75–0.99) showed significant survival benefit as compared to doublet platinum therapy. Overall, anti-PD1 monoclonal antibodies appears superior to anti-angiogenic therapies in terms of OS. The use of pembrolizumab alone was associated with statistically significant survival benefit as compared to the combination of axitinib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.41; 95%CI: 0.22–0.78), the combination of sorafenib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.57; 95%CI: 0.36–0.89), and the combination of vandetanib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.52; 95%CI: 0.28–0.96); it was also superior to

the combination of ramucirumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.58; 95%CI: 0.32–1.05) and the combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy, although these difference did not reach statistical significance. In addition, the use of pembrolizumab alone resulted in significant survival advantage when compared to nivolumab alone, regardless of PD-1/PD-L1 expression level (HR: 0.59; 95%CI: 0.36–0.97). In the subsequent setting, the single use of anti-PD1/PD-L1 monoclonal antibodies (atezolizumab alone, pembrolizumab alone and nivolumab alone) showed significant survival benefit as compared to docetaxel or pemetrexed. The combination of ramucirumab and docetaxel also resulted in survival advantage when compared to docetaxel (HR: 0.79; 95% CI: 0.64–0.98).

→ Overall, in the subsequent setting, the single use of anti-PD1/PD-L1 monoclonal antibodies appears superior to anti-angiogenic therapies in terms of OS. The use of nivolumab alone was associated with statistically significant survival benefit as compared to the combination of ramucirumab and docetaxel (HR: 0.79; 95%CI: 0.64–0.98), the combination of sunitinib and pemetrexed (HR: 0.49; 95%CI: 0.31–0.78), and the combination of vandetanib and docetaxel (HR: 0.72; 95%CI: 0.58–0.88); the use of pembrolizumab alone (HR: 0.83; 95%CI: 0.65–1.05) and atezolizumab alone (HR: 0.85; 95%CI: 0.7–1.03) were both superior the combination of ramucirumab and docetaxel, although the difference were not statistically significant.

- PFS:
  - In the first line setting, statistically significant improvement of PFS were shown in the combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.62; 95%CI: 0.47–0.82;  $p = 0.0009$ ; heterogeneity:  $p = 0.0002$ ;  $I^2 = 84\%$ ), the combination of pembrolizumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.53; 95%CI: 0.31–0.91;  $p = 0.02$ ; heterogeneity: single trial), and pembrolizumab alone (HR: 0.50; 95%CI: 0.37–0.68;  $p < 0.00001$ ; heterogeneity: single trial) versus standard doublet platinum-based therapy. In the subsequent setting, statistically significant benefit of PFS were shown in the combination of ramucirumab and docetaxel (HR: 0.75; 95%CI: 0.67–0.84;  $p < 0.00001$ ; heterogeneity:  $p = 0.65$ ;  $I^2 = 0\%$ ), the combination of nintedanib and docetaxel (HR: 0.79; 95%CI: 0.68–0.92;  $p = 0.002$ ; heterogeneity: single trial), the combination of aflibercept and docetaxel (HR: 0.82; 95%CI: 0.72–0.94;  $p = 0.004$ ; heterogeneity: single trial), and the combination of vandetanib and docetaxel (HR: 0.78; 95%CI: 0.70–0.87;  $p < 0.00001$ ; heterogeneity:  $p = 0.44$ ;  $I^2 = 0\%$ ) versus docetaxel.
  - Indirect comparison: In the first line setting, pembrolizumab alone (HR: 0.5; 95%CI: 0.32–0.79) and combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.64; 95%CI: 0.52–0.78) showed significantly increased efficacy compared with doublet platinum-based therapy.
    - Overall, pembrolizumab showed increased efficacy compared with anti-angiogenic therapies, although statistical significance did not reach in some comparisons: pembrolizumab vs combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy, pembrolizumab vs combination of ramucirumab and doublet platinum-based therapy, pembrolizumab vs combination of sorafenib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.54; 95%CI: 0.32–0.91), and pembrolizumab vs combination of vandetanib and doublet platinum-based therapy. In the subsequent setting, combination of ramucirumab and docetaxel showed significant increased efficacy compared with docetaxel alone in terms of PFS (HR: 0.74; 95%CI: 0.56–0.98). Although the HR appears to be in favor of pembrolizumab alone and nivolumab alone compared with docetaxel alone, the difference were not statistically significant.



- Toxicity:

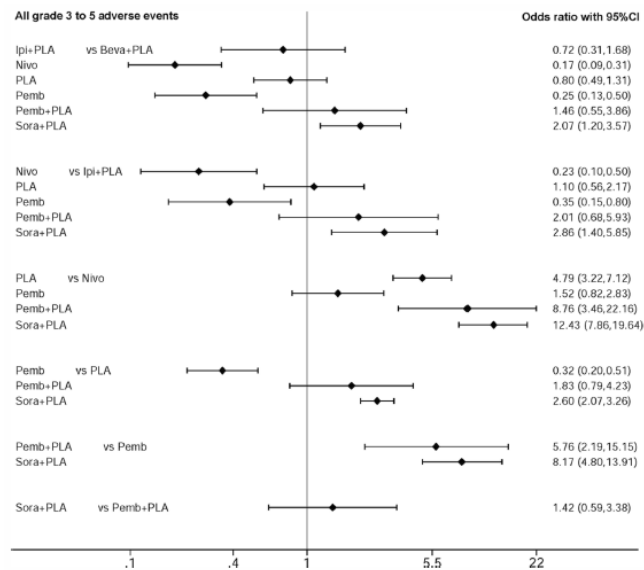


Figure 2. Forest plot of indirect comparison: all grade 3 to 5 adverse events in first line therapy. All individual regimens compared with reference treatment. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals were given. Beva: bevacizumab; Ipi: ipilimumab; Nivo: nivolumab; Pemb: pembrolizumab; Sora: sorafenib; PLA: doublet platinum-based treatment.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, based on current evidence, our results revealed that pembrolizumab and nivolumab may be preferable first-line and subsequent treatment options, respectively, for patients with advanced NSCLC without target gene mutations. These findings enhance our understanding of the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy in advanced NSCLC.

### Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten) bzw. EGFR Status.
- Siehe auch: Shao, J. et al., 2020 [53]

---

### Han S et al., 2018 [30].

The efficacy and safety of paclitaxel and carboplatin with versus without bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis

### Fragestellung

To investigate the efficacy and safety of Bevacizumab (Bev) used in combination with paclitaxel and carboplatin (PC), compared with PC alone in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC).

### Methodik

#### Population:

- patients with untreated locally advanced, recurrent or previously metastatic NSCLC

Intervention/Komparator:

- PC with or without Bev as a first-line therapy for patients with untreated locally advanced, recurrent or previously metastatic NSCLC

Endpunkte:

- PFS, OS, ORR, toxicity, treatment related mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- up to May 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five RCTs (1486 patients) that compared PC with or without Bev (dose: 15 mg/kg) for locally advanced (stage IIIB), recurrent or metastatic (stage IV) NSCLC

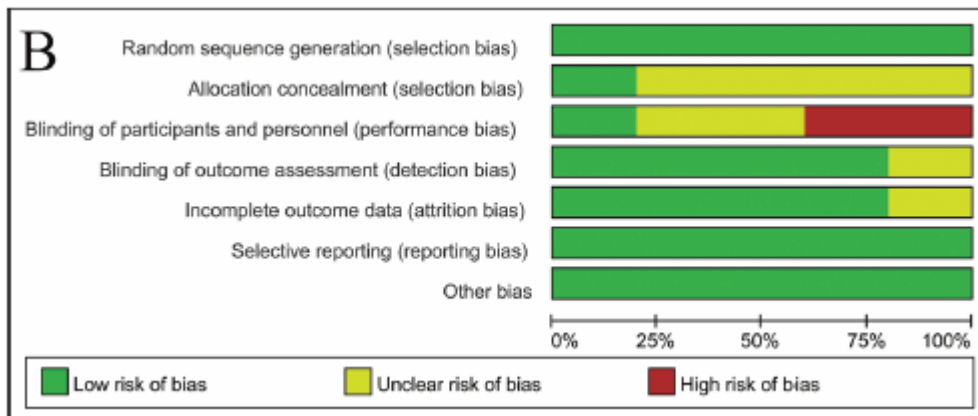
Charakteristika der Population:

**Table 1: Characteristics of RCTs included in the meta-analysis**

study	year	region	trial phase	participants	intervention and comparisons	patients enrolled	Histology	primary endpoint
Johnson	2004	USA	II	99	C:CP	32	adenocarcinoma,	time to
					T:CP+BEV(7.5 mg/kg)	32	large cell carcinoma,	disease
					T:CP+BEV(15 mg/kg)	35	squamous cell carcinoma,	progression and tumor response rate
Sandler	2006	USA	III	878	C:CP	444	adenocarcinoma,	overall survival
					T:CP+BEV(15 mg/kg)	434	large cell carcinoma,	
							bronchoalveolar carcinoma, other	
Soria	2011	Europe	II	85	C:CP	41	adenocarcinoma,	objective response rate
					T:CP+BEV(15 mg/kg)	44	bronchoalveolar carcinoma, large cell carcinoma, other	
Niho	2012	Japan	II	180	C:CP	59	adenocarcinoma,	progression-free survival
					T:CP+BEV(15 mg/kg)	121	large cell carcinoma, other	
Zhou	2015	China	III	276	C:CP	138	adenocarcinoma,	progression-free survival
					T:CP+BEV(15 mg/kg)	138	large cell carcinoma, mixed cell carcinoma	

Qualität der Studien:

- low risk of bias in most domains except for the allocation concealment and binding. Because the outcomes (such as PFS and OS) in cancer trials are objective and are not influenced by a lack of blinding, the risk of bias was considered acceptable.



### Studienergebnisse:

- Progression-free survival
  - PFS was prolonged in patients treated who were with PC plus Bev, compared with PC, with an estimated HR of 0.57 (random effects: 95% CI = 0.46–0.71,  $p < 0.01$ ;  $I^2 = 56%$ ,  $p = 0.06$ ).
- Overall survival:
  - The five included trials all reported OS. The HR for the OS favored Bev combined with PC (fixed effect: HR = 0.81; 95% CI = 0.71–0.92;  $p < 0.01$ ), without significant heterogeneity ( $I^2 = 0%$ ;  $p = 0.48$ ) among the trials, and HR was calculated using a fixed effects model. There was also no significant heterogeneity ( $I^2 = 15%$ ,  $P = 0.32$ ) with regarding the effect of Bev on the OS after excluding the study published by Johnson et al., which was the only study that included patients with squamous cell histology.
- Overall response rates:
  - The fixed-effects model evaluation ( $\chi^2 = 4.67$ ;  $p = 0.32$ ,  $I^2 = 14%$ ), including 1,486 patients, showed an increased response rate in the Bev plus PC versus the PC along group (RR = 2.06, 95% CI = 1.73–2.44).
- Toxicities and safety:
  - Bev showed a significant increase in treatment-related deaths in patients with NLCLC (fixed effect: RR = 2.96; 95% CI = 1.46–5.99;  $p = 0.003$ ).
  - According to the haematological toxicities (grade 3/4), the group that received PC plus Bev had higher rates of neutropenia (fixed effect: RR = 1.29; 95% CI = 1.12–1.49;  $p = 0.0006$ ). The proportions of febrile anemia, febrile neutropenia and thrombocytopenia were similar.
  - The non-haematologic toxicities were also more frequent for patients receiving PC plus Bev. These toxicities included haemoptysis (fixed effect: RR = 4.87; 95%CI = 1.13–20.90;  $p = 0.03$ ), hypertension (fixed effect: RR = 6.89; 95% CI = 3.21–14.79;  $p < 0.00001$ ), proteinuria (fixed effect: RR = 12.58; 95% CI = 2.61–60.57;  $p = 0.002$ ) and bleeding events (fixed effect: RR = 4.59; 95% CI = 1.78–11.80;  $p = 0.002$ ). There was no difference in the proportion of patients with thrombocytopenia.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our meta-analysis demonstrated that Bev significantly prolonged the PFS, OS and RR when combined with PC as first-line therapy in patients with non-squamous advanced NSCLC. This combination caused more adverse events and slightly increased the risk of treatment-related death. Thus, Bev plus PC can be considered a good option for reasonably selected

target patients. Importantly, the patient's own value, complicated diseases and expected toxicity profile should be considered before making a treatment decision.

#### *Kommentare zum Review*

- Gemischte Population: Keine separaten Angaben zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten bzw. EGFR Status).

---

### **Zhao S et al., 2018 [62].**

Bevacizumab in combination with different platinum-based doublets in the first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: A network meta-analysis.

#### **Fragestellung**

to estimate the relative efficacy and tolerability of bevacizumab in combination with different platinum-based doublets in the first-line treatment for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NS-NSCLC), attempting to identify the most and least preferable regimen to be used with bevacizumab for this population

#### **Methodik**

##### Population:

- advanced NS-NSCLC patients (first-line setting)

##### Intervention/Komparator

- least two of the following treatments:
  - platinum-based doublets with and without bevacizumab for untreated advanced NS-NSCLC were classified into six categories, taxane-platinum chemotherapy (Taxane-Pt), gemcitabine-platinum chemotherapy (Gem-Pt), pemetrexed-platinum chemotherapy (Pem-Pt), taxane-platinum plus bevacizumab (Taxane-Pt+B), gemcitabine-platinum plus bevacizumab (Gem-Pt+B) and pemetrexed-platinum plus bevacizumab (Pem-Pt+B)

##### Endpunkte:

- OS, PFS, SAE

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials databases and ClinicalTrials.gov until the end of June 2017

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Data of 8,548 patients from 18 randomized controlled trials (RCTs) receiving six treatments, including taxane-platinum (Taxane-Pt), gemcitabine-platinum (Gem-Pt), pemetrexed-platinum (Pem-Pt), taxane-platinum+bevacizumab (Taxane-Pt+B), gemcitabine-platinum+bevacizumab (Gem-Pt+B) and pemetrexed-platinum+bevacizumab (Pem-Pt+B), were incorporated into the analyses

### Qualität der Studien:

- As for the risks of bias, one trial (Boutsikou et al.33) was rated with high overall risk of bias, as it had three rated with an unclear risk of bias. Among the remaining trials, eleven trials had two items and three trials had one item rated with unclear risk of bias.

### Studienergebnisse:

- Direct and indirect evidence of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were synthesized at the hazard ratio (HR) scale and evidence of objective response rate (ORR) and serious adverse events (SAE) were synthesized at the odds ratio (OR) scale.
- Taxane–Pt+B showed significant advantages in OS (HR=0.79,  $p < 0.001$ ), PFS (HR=0.54,  $p < 0.001$ ) and ORR (OR=2.7,  $p < 0.001$ ) over Taxane–Pt with comparable tolerability (OR53.1,  $p=0.08$ ).
- Gem–Pt+B showed no OS benefit compared to any other treatment.
- No significant differences were detected between Pem–Pt+B and Pem–Pt in four outcomes.
- In terms of the benefit-risk ratio, Pem–Pt and Taxane–Pt+B were ranked the first and second, respectively.

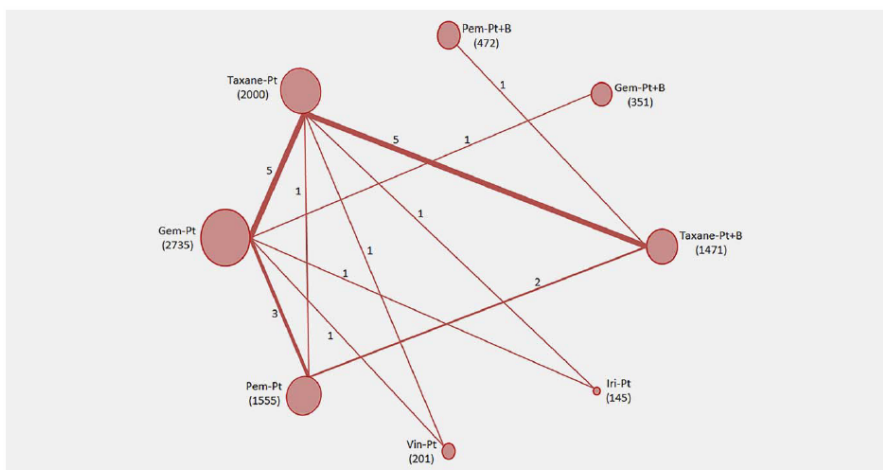


Figure 2. Network of all eligible trials assessing the six treatments in the first-line setting for advanced NS-NSCLC established for the Bayesian network meta-analysis. The size of the nodes is proportional to the number of patients (in parentheses) randomized to receive the treatment. The width of the lines is proportional to the number of trials (beside the line) comparing the connected treatments (nodes). Taxane–Pt + B, taxane–platinum plus bevacizumab; Gem–Pt + B, gemcitabine–platinum plus bevacizumab; Pem–Pt + B, pemetrexed–platinum plus bevacizumab; Taxane–Pt, taxane–platinum chemotherapy; Gem–Pt, gemcitabine–platinum chemotherapy; Pem–Pt, pemetrexed–platinum chemotherapy; Vin–Pt, vinorelbine–platinum chemotherapy; Iri–Pt, irinotecan–platinum chemotherapy. [Color figure can be viewed at

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, in the first-line treatment for advanced NS-NSCLC, Taxane–Pt and Gem–Pt are the most and least preferable regimens to be used with bevacizumab, respectively. Adding bevacizumab to Pem–Pt remains unjustified because it fails to improve efficacy or tolerability. In terms of the benefit-risk ratio, Pem–Pt and Taxane–Pt+B are the best and second-best treatment for this population.

---

### **Dafni U et al., 2019 [9].**

Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis.

## **Fragestellung**

to summarize and compare in a systematic way, through a Network Meta-Analysis (NMA), all the available to date published information on the efficacy of ICI(s), whether alone, in combination, or with chemotherapy, as first-line treatment for advanced/metastatic NSCLC patients, with wild-type ALK and EGFR.

## **Methodik**

### Population:

- untreated/chemotherapy-naive advanced/metastatic NSCLC patients

### Intervention/Komparator:

- ICI(s), whether alone, in combination, or with chemotherapy

### Endpunkte:

- PFS, OS, Toxicity

### Recherche/Suchzeitraum:

- Until April-2019

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's risk of bias tool

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- a total of seven distinct published articles and eight presentations were identified as eligible to be included in our analysis. These 15 articles/presentations correspond to 12 clinical trials, further confirmed as eligible (SP).
- Total 9,236 NSCLC patients

### Charakteristika der Population:

- In 11 studies, the control arm was chemotherapy-alone (3 placebocontrolled) with only one study adding bevacizumab in both the experimental and control arm (IM150). ICI-monotherapy was tested in four studies (pembrolizumab: two, nivolumab:one, durvalumab: one), and in combination with chemotherapy in eight (pembrolizumab: two; nivolumab:one; ipilimumab:one; atezolimumab:four, one with/without bevacizumab). Finally, dual ICI-combination was tested in two trials (nivolumab/ipilimumab; durvalumab/tremelimumab)
- Nine studies use an all-comers design, entering NSCLC patients irrelevant of PD-L1 status. Only three studies use an enrichment design, two by including only PD-L1-positive patients (KN042,CM026) and one only PD-L1-high patients (KN024).
- Only squamous patients were included in three trials while only non-squamous in four. Five included NSCLC patients of both histologies, with histology as stratification factor. For nonsquamous histology, ALK/EGFR status was confirmed for all studies except one that simply used the known mutation status (CM026). Patients with confirmed or known ALK/EGFR mutation were excluded from the NMA.

### Qualität der Studien:

- Based on Cochrane's tool for randomized trials, all studies were considered of low risk of bias

### Studienergebnisse:

- PFS-NMA for overall study cohort:
  - The primary NMA includes nine of the ten studies with available PFS information either in all-comers or PD-L1-positive patients, evaluating six ICI-including treatments. For the one study not included, PFS is currently available only for a treatment combination not connected in the network (IM150)
  - In the overall NMA, the active study treatment is directly compared to the corresponding control arm of chemotherapy-alone. The combination of chemotherapy with pembrolizumab (HRpooled=0.53, 95%CI [0.47-0.61]) or atezolizumab (HRpooled=0.65 [0.59-0.72]) and of nivolumab/ipilimumab (HR=0.83 [0.72-0.96]) show a significant benefit in PFS over chemotherapy-alone. No such significant benefit is found for ipilimumab/chemotherapy or for the ICI-monotherapies examined (pembrolizumab, nivolumab). Of note, negative final results are used for ipilimumab/ chemotherapy and nivolumab, while interim ones for pembrolizumab-monotherapy ((KN042: study ongoing for PFS).
  - Based on the NMA estimates, the combination of chemotherapy with either pembrolizumab or atezolizumab exhibit significantly higher benefit than all other treatments evaluated, with the pembrolizumabcombination better than the atezolizumab-combination (HR=0.82 [0.70-0.97]). The combinations of ipilimumab with either nivolumab or chemotherapy are better than the ICI-monotherapies examined.
- PFS-NMA by histological subtype:
  - PFS results were reported separately for 2,120 squamous patients and 2,285 non-squamous from seven trials. For both subtypes, the combinations of either pembrolizumab or atezolizumab with chemotherapy are significantly better than chemotherapy-alone and not significantly different between them. The combination ipilimumab/chemotherapy, evaluated only in squamous patients, is no better than chemotherapy or nivolumab-monotherapy. Nivolumab shows an effect not significantly different than chemotherapy for the squamous patients, while significantly worse than chemotherapy for the non-squamous patients (pinteraction=0.074).
- PFS-NMA by PD-L1 category:
  - PD-L1 $\geq$ 50% Cohort: The PFS-NMA for PD-L1-high patients is based on eight trials evaluating four experimental treatments (N=1,742). The ICI/chemotherapy combinations of atezolizumab or pembrolizumab, are significantly better than chemotherapy-alone as well as the ICI-monotherapies examined, and no different between them. Pembrolizumab is also significantly better than chemotherapy and nivolumab.
  - PD-L1 < 1% Cohort: The PFS-NMA for PD-L1-negative patients is based on six trials evaluating four experimental treatments, all combinations of ICIs (with chemotherapy:3; dual-ICIs:1) (N=1,784), with no ICI-alone used for PD-L1-negative patients. The combination of nivolumab/chemotherapy is evaluated only for this cohort. Any tested combination of ICI/chemotherapy is significantly better than chemotherapy-alone (HRs: 0.69-0.74), with no treatment combination significantly better than another (HRs: 0.88-1.04). The dual-ICI combination

(nivolumab/ipilimumab) is marginally non-significantly better than chemotherapy ( $p=0.058$ ).

- Intermediate PD-L1 ( $1 \leq \text{PD-L1} \leq 49\%$ ) Cohort: For the subgroup of PD-L1-intermediate patients, results are more limited (five studies, 972 patients). The only treatments evaluated are the combination of chemotherapy with either pembrolizumab or atezolizumab versus chemotherapy-alone. Both of the combinations are significantly better than chemotherapy-alone ( $\text{HR}_{\text{pooled}}=0.55$  [0.44-0.70];  $\text{HR}_{\text{pooled}}=0.68$  [0.57-0.81]) while not different between them.
- OS-NMA for full study cohort
  - In the overall NMA model for OS, with data from 10 studies, initially nine experimental treatments are compared to the chemotherapy-alone control arm, including an indirect comparison of the bevacizumab combinations. The combinations of chemotherapy with without bevacizumab (NMA estimate:  $\text{HR}=0.75$  [0.59-0.94];  $\text{HR}_{\text{pooled}}=0.85$  [0.75-0.95], respectively) as well as the pembrolizumab-monotherapy ( $\text{HR}=0.81$  [0.71-0.93]) show a significant OS benefit over chemotherapy-alone.
  - Based on the NMA estimates, the combination of pembrolizumab/chemotherapy is estimated to be consistently better than all other treatments evaluated ( $\text{HRs}$ : 0.51-0.72), while other promising treatments are ABC and pembrolizumab-monotherapy, followed by atezolizumab/ chemotherapy, all no different between them. Pembrolizumab-monotherapy and ABC are also better than the durvalumab/tremelimumab combination, with ABC also better than bevacizumab/chemotherapy. Excluding the non-significant interim analysis results on atezolizumab/chemotherapy combination, similar evidence for the OS benefit is provided (results not shown).
- OS-NMA by histological subtype
  - OS results by histology were similar to the overall cohort regarding the combination of pembrolizumab/chemotherapy being the better treatment choice for both histological types, with also ABC and atezolizumab/chemotherapy in non-squamous. ABC is evaluated only in non-squamous, ipilimumab/chemotherapy only in squamous, while pembrolizumab-monotherapy (among others) could not be evaluated here.
- OS-NMA by PD-L1 category
  - PD-L1 < 1% Cohort: The NMA OS analysis for PD-L1-negative patients is based on five trials evaluating four experimental treatments ( $N=1325$ ). Available immature OS information, from the non-significant interim analysis of IM131 is used for atezolizumab/chemotherapy along with the final OS data from IM130. Both combinations of pembrolizumab and atezolizumab with chemotherapy display a significant benefit over chemotherapy-alone ( $\text{HR}_{\text{pooled}}=0.60$  [0.45-0.80] and  $\text{HR}_{\text{pooled}}=0.83$  [0.69-1.00], respectively). Based on NMA estimates, durvalumab-monotherapy is worse than all combination treatments (pembrolizumab/chemotherapy, atezolizumab/chemotherapy, durvalumab/ not significantly different than the combination treatments of either atezolizumab/chemotherapy or durvalumab/tremelimumab).
  - Intermediate PD-L1 ( $1 \leq \text{PD-L1} \leq 49\%$ ) Cohort: Results for PD-L1-intermediate patients, are available only for five studies and three experimental treatments on 1,511 patients. The combination of pembrolizumab/chemotherapy is estimated to be significantly better than chemotherapy and the other two treatments. It should be



noted, that once more for the atezolizumab/chemotherapy combination, OS data is based on two trials with one providing only non-significant interim results (IM131).

- Toxicity results
  - In the ICI/chemotherapy combinations, no significant difference in incidence of any grade $\geq 3$  AE is detected between pembrolizumab/chemotherapy and chemotherapy-alone while a significant increase is observed with atezolizumab/chemotherapy (both any-cause and treatment-related AEs) and ipilimumab/chemotherapy (treatment-related AEs). For the ABC combination no significant increase is detected versus bevacizumab/chemotherapy.
  - In the two ICI-combinations, a non-significant decrease in treatment-related severe AEs is detected for nivolumab/ipilimumab, while for durvalumab/tremelimumab this decrease is significant compared to chemotherapy-alone. Similarly, all ICI monotherapies of either pembrolizumab, nivolumab, or durvalumab exhibit significantly lower incidence of treatment-related severe AEs compared to chemotherapy.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

A very strong message comes from this systematic review and NMA of ICI treatments as first-line, demonstrating the evidence-based definition of new standards of care for advanced NSCLC. First, chemotherapy is clearly inferior of any ICI and chemotherapy combination. Second, in ICI treatment combinations a backbone of chemotherapy is preferred than another ICI. The addition of chemotherapy to ICIs has enhanced the treatment efficacy as first-line treatment for advanced NSCLC patients. The NMA, subject to the limitations described, consistently suggests as preferred treatments, the combination of pembrolizumab/ chemotherapy and of atezolizumab/chemotherapy without or with bevacizumab (ABC: only OS available in non-squamous patients in the overall cohort). Pembrolizumab-monotherapy benefit in high-PDL1 is also confirmed, inferior to pembrolizumab/chemotherapy for PFS but not different for OS in this specific subgroup of patients.

### *Kommentare zum Review*

- Siehe auch: Addeo A et al. 2019 [1] & Liu T et al. 2019 [45] & Chen, R. et al., 2019 [6]

---

### **Zhou Y et al., 2019 [64].**

First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy.

### **Fragestellung**

We evaluated the efficacy of pembrolizumab (pem) plus chemotherapy (chemo) versus pembrolizumab alone for the first-line treatment of patients with advanced NSCLC and a PD-L1 TPS of  $\geq 50\%$  using indirect comparison meta-analysis.

### **Methodik**

#### Population:

- advanced NSCLC

### Intervention/Komparator:

- pembrolizumab plus chemotherapy or pembrolizumab alone with chemotherapy for first-line treatment

### Endpunkte:

- OS, PFS, ORR

### Recherche/Suchzeitraum:

- before November 1, 2018

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- five trials involving 1289 patients

### Charakteristika der Population:

**Table 1** Characteristics of Patients Comparing Pembrolizumab plus Chemotherapy or Pembrolizumab alone with Chemotherapy in Included Trials

Source	Histology	Therapeutic regimen	Chemotherapy Drug	No. of patients		NO. of response		PFS <sup>a</sup> (m)	HR for PFS	OS <sup>a</sup> (m)	HR for OS	Median Follow-up time (m)
				Pem/Pem + Chemo	Chemo	Pem/Pem + Chemo	Chemo					
KEYNOTE-021 2016, 2018	nonsquamous	Pem + Chemo vs. Chemo	AC 1) carboplatin (5 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m <sup>2</sup> Q3W)	20	17	16	6	NR	NR	NR	NR	239
KEYNOTE-189 2018	nonsquamous	Pem + Chemo vs. Chemo	AP or AC 1) cisplatin (75 mg/m <sup>2</sup> Q3W) or carboplatin (6 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m <sup>2</sup> Q3W)	132	70	81	16	NR	0.36 (0.25–0.52)	NR	0.42 (0.26–0.68)	10.5
KEYNOTE-407 2018	squamous	Pem + Chemo vs. Chemo	PC 1) carboplatin (6 mg/ml/min Q3W) 2) paclitaxel(200 mg/m <sup>2</sup> Q3W) or nab-paclitaxel (100 mg/m <sup>2</sup> Q1W)	73	73	44	24	8.0 vs. 4.2	0.37 (0.24–0.58)	NR	0.64 (0.37–1.10)	7.8
KEYNOTE-024 2016, 2017	squamous and nonsquamous	Pem vs. Chemo	AP or AC or PC or GP or GC 1) cisplatin (75 mg/m <sup>2</sup> Q3W) or carboplatin (5–6 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m <sup>2</sup> Q3W) or paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> Q3W) or Gemcitabine (1250 mg/m <sup>2</sup> d1,8 of Q3W)	154	151	70	45	10.3 vs. 6.0	0.50 (0.37–0.68)	30.0 vs. 14.2	0.63 (0.47–0.86)	25.2
KEYNOTE-042 2018	squamous and nonsquamous	Pem vs. Chemo	AC or PC 1) carboplatin (5–6 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m <sup>2</sup> Q3W) or paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> Q3W)	299	300	118	96	7.1 vs. 6.4	0.81 (0.67–0.99)	20.0 vs. 12.2	0.69 (0.56–0.85)	12.8

<sup>a</sup>Data presented as "Pem/Pem + Chemo vs. Chemo"

Abbreviation: Pem Pembrolizumab, Chemo Chemotherapy, NR Not Reported, HR Hazard Ratio, PFS Progression-free Survival, OS Overall survival

## Qualität der Studien:

**Supplemental Table 1. Quality assessment: risk of bias by Cochrane Collaboration's tool**

Trial	Sequence generation	Allocation Concealment	Blinding	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other source of bias
KEYNOTE-021 2016, 2018	Adequate	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent Radiologic review)	Adequate	Inadequate (PFS, OS was not reported)	
KEYNOTE-189 2018	Adequate	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent Radiologic review)	Adequate	Adequate	
KEYNOTE-407 2018	Adequate	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent Radiologic review)	Adequate	Adequate	
KEYNOTE-024 2016, 2017	Adequate	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent Radiologic review)	Adequate	Adequate	
KEYNOTE-042 2018	Adequate	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent Radiologic review)	Adequate	Adequate	Data from the abstract and the presentation slides

## Studienergebnisse:

- Direct metaanalysis:
  - Significant difference of ORR was observed in favor of pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy (RRpem + chemo/chemo 2.16, 95% CI 1.66–2.82;  $P < 0.001$ ; heterogeneity,  $P = 0.441$ ). And for pembrolizumab vs chemotherapy, the pooled RRpem/chemo was 1.33 (95% CI 1.11–1.58;  $P = 0.002$ ).
  - For PFS, pembrolizumab plus chemotherapy significantly reduced the risk of disease progression compared with chemotherapy (HRpem + chemo/chemo, 0.36; 95% CI 0.27–0.48;  $z = 7.03$ ,  $P < 0.001$ ).
  - While pembrolizumab monotherapy failed to demonstrate significant improvement in PFS (HRpem/chemo, 0.65; 95% CI 0.40–1.04;  $z = 1.82$ ,  $P = 0.069$ ).
  - In terms of OS, both pembrolizumab plus chemotherapy (HRpem+ chemo/chemo, 0.51; 95% CI 0.35–0.72;  $z = 3.71$ ,  $P < 0.001$ ) and pembrolizumab monotherapy (HRpem/chemo, 0.67; 95% CI 0.56–0.80;  $z = 4.57$ ,  $P < 0.001$ ) significantly decreased the risk of death compared with chemotherapy.
- Indirect meta-analysis
- The results indicated that patients treated with pembrolizumab plus chemotherapy had better clinical outcomes including ORR (RRpem + chemo/pem 1.62, 95% CI 1.18–2.23;  $P = 0.003$ ) and PFS (HRpem + chemo/pem 0.55, 95% CI 0.32–0.97;  $P = 0.037$ ) than those treated with pembrolizumab alone. However, there was only a trend towards improved OS with the three-drug combination therapy.

## Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the addition of chemotherapy to pembrolizumab as first-line treatment further improves the outcomes of patients with advanced NSCLC and a PD-L1 TPS of at least 50%. With proved survival benefit, manageable toxicities and avoidance of PD-L1-based patient selection, clinicians could prefer pembrolizumab plus chemotherapy in patients without contraindications, especially for those with high tumor burden.

## Kommentare zum Review

- Siehe auch: Kim R et al. 2019 [36] & Liu Y et al. 2019 [46] & Frederickson, A. M. et al., 2019 [15]
- Unklar Anteil metastasierte Patienten

---

**Griesinger F et al., 2019 [29].**

Efficacy and safety of first-line carboplatin-versus cisplatin-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: A meta-analysis.

**Fragestellung**

to evaluate the relative efficacy, safety, and health-related quality of life (HRQoL) of carboplatin- versus cisplatin-based chemotherapy in 1L NSCLC.

**Methodik**

Population:

- treatment-naïve adult patients with advanced NSCLC

Intervention/Komparator:

- carboplatin-based vs. cisplatin-based therapy, in combination with the same chemotherapy agent: gemcitabine, docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, irinotecan, or pemetrexed

Endpunkte:

- OS, one-year survival rate, ORR, drug toxicities, or HRQoL

Recherche/Suchzeitraum:

- Searches were run in January 2018 using the following electronic databases: The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline, Embase and the Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS) database.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaborations recommended risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twelve RCTs (2,048 patients)

Qualität der Studien:

- Allocation was adequately concealed in most studies, although no relevant information was provided by Saad et al. Eleven of the RCTs did not report complete information about the blinding process; the study by Schuette et al. (2013) was classified as high risk for selection bias given that it was an open-label study; additionally, this study was designed as a non-comparative trial. Overall, selective reporting was not identified as a main source of bias in the included studies; only Cai et al. (2002) and Rosell et al. (2002) did not report survival data. Phase II studies were identified as high risk for other bias. As explained by de Castria et al. (2013), the study conducted by Rosell et al. (2002) was classified as high risk for other bias due to the fact that 34% of subjects randomized to

carboplatin required a dose reduction and that this may be associated with a lower effectiveness.

#### Studienergebnisse:

- There were no significant differences in OS and one-year OS between carboplatin- and cisplatin-based chemotherapy.
- A small effect on ORR favouring cisplatin was detected (RR=0.88; CI: 0.78, 0.99).
- Differences in drug-related toxicities were observed between carboplatin- and cisplatin-based chemotherapy for thrombocytopenia, anaemia, neurotoxicity, and the risk of nausea/vomiting.
- Three RCTs comparing HRQoL between carboplatin- and cisplatin-based chemotherapy found no significant differences.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This updated evidence base corroborates findings of previous meta-analyses showing no difference in OS between carboplatin- and cisplatin-based chemotherapy, despite a slight benefit in ORR for cisplatin. Toxicity profiles should be considered alongside patients' comorbidities in the choice of therapy.

---

#### **Wan N et al., 2019 [57].**

A pooled meta-analysis of PD-1/L1 inhibitors incorporation therapy for advanced non-small cell lung cancer.

#### **Fragestellung**

This meta-analysis summarized recent developments in four combination regimens of PD-1/L1 inhibitors.

#### **Methodik**

##### Population:

- advanced NSCLC patients

##### Intervention/Komparator:

- anti-PD1/L1 antibody with CTLA-4 inhibitors/chemotherapy/EGFR-TKIs/IDO inhibitors

##### Endpunkte:

- ORR, PFS, OS and safety

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, the Cochrane Library and the Embase database up to July 2018

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Risks of bias within studies without comparable arms were assessed using the methodological item for non-randomized studies (MINORS) / Cochrane approach

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seventeen trials / 1,222 NSCLC patients

- Six studies involved research into the combination therapy of anti-PD-1/L1 antibody and chemotherapy involving 700 patients. Four studies reported the combination therapy of anti-PD-1/L1 antibody with EGFR-TKIs, and 95 patients were enrolled. One study reported the combination of pembrolizumab with epacadostat involving 43 patients.

### Qualität der Studien:

Table S1 Bias risk evaluation of the studies without comparable arms in the meta-analysis

Reference	A clearly stated aim	Inclusion of consecutive patients	Prospective collection of data	Endpoints appropriate to the aim of the study	Unbiased assessment of the study endpoint	Follow-up period appropriate to the aim of the study	Loss to follow up less than 5%	Prospective calculation of the study size	Score
Patnaik [2015] <sup>1</sup>	1	2	0	2	0	0	1	1	7
Gubens [2016] <sup>2</sup>	1	2	0	2	0	2	2	1	10
Antonia [2014] <sup>3</sup>	1	2	0	2	0	2	2	1	10
Hellmann [2017] <sup>4</sup>	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Antonia [2016] <sup>5</sup>	2	2	1	2	0	2	2	2	13
Gadgeel [2016] <sup>6</sup>	1	2	0	2	0	2	2	1	10
Kanda [2016] <sup>7</sup>	2	2	2	2	0	2	2	1	13
Liu [2015] <sup>8</sup>	1	2	0	2	0	2	2	1	8
Rizvi [2016] <sup>9</sup>	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Gettinger [2014] <sup>10</sup>	1	2	0	2	0	2	2	1	10
Gibbons [2016] <sup>11</sup>	1	2	0	2	0	0	2	1	8
Ma [2016] <sup>12</sup>	1	2	0	2	0	2	2	2	11
Ahn [2016] <sup>13</sup>	2	2	0	2	0	0	2	1	9
Gangadhar [2017] <sup>14</sup>	1	1	0	2	0	0	2	1	7

Table S2 Bias risk evaluation of the randomized controlled trials included in the meta-analysis

Reference	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other sources of bias
Hellmann [2018] <sup>15</sup>	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Unclear risk
Langer [2016] <sup>16</sup>	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Gandhi [2018] <sup>17</sup>	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	unclear risk

### Studienergebnisse:

- Pooled ORR of combination therapy for first/second or more line therapy
  - Second-Line Therapy: A total of 5 eligible trials<sup>24,27,28,34,39</sup> involving 125 patients were included to evaluate the efficacy of anti-PD-1/L1 antibody combination therapy in the second or more line setting for NSCLC patients, and the ORR ranged from 17% to 55%. The combined ORR was 32.0% (95% CI: 23–42%) (Figure 4B). The pooled ORR of anti-PD-1/L1 antibody combination therapy with anti-CTLA-4 antibody/chemotherapy/EGFR-TKIs/IDO inhibitors in the second or more line setting for NSCLC patients was 36% (95% CI: 8–65%), 17% (95% CI: –13–46%), 39% (95% CI: 19–59%) and 35% (95% CI: 20–50%), respectively.
- The pooled 6-month progression-free survival rate (6m PFSr) and 1-year overall survival rate (1y OSr) for combination therapy of PD-1/L1 inhibitors with CTLA-4 inhibitors or chemotherapy were 35% or 65% (6m PFSr) and 31% or 70% (1y OSr) respectively. Anti-PD-1/L1 drugs combined with anti-CTLA-4 drugs exhibited a more potent efficacy on PD-L1 positive patients (OR=0.33, 95%CI: 0.12–0.88). This trend was not observed in patients receiving combination therapy of PD-1/L1 inhibitors with chemotherapy (OR=0.96, 95%CI: 0.51–1.78).

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, the four combination regimens involving PD-1/L1 inhibitors with CTLA-4 inhibitors, chemotherapy, EGFR-TKIs and IDO inhibitors were potential treatment strategies and well tolerated for NSCLC patients. Further, the therapy lines and PD-L1 expression status were correlated with treatment efficacy.

*Kommentare zum Review*

- Gemischte Population u.a. hinsichtlich Linie und advanced/metastasiert

---

**Luo W et al., 2018 [47].**

Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials

**Fragestellung**

We conducted a comprehensive meta-analysis to state the safety profile of PD-1/PD-L1 inhibitors in NSCLC, and identify the exact incidence and relative risk (RR) of both summary and detailed AEs.

**Methodik**

Population:

- patients with lung cancer

Intervention:

- PD-1/PD-L1 inhibitor

Komparator:

- Chemotherapy

Endpunkte:

- relevant symptoms (fatigue, anorexia, nausea, constipation diarrhea, and peripheral sensory neuropathy), hematologic AEs (neutropenia and anemia), and immune-related AEs (irAEs; rash, pruritus, colitis, hypothyroidism, hyperthyroidism, hypophysitis, alanine aminotransferase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST) elevations, and pneumonitis)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane library databases to May 1, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs with 4413 patients

## Charakteristika der Population:

**Table 1** Characteristics of studies included in the meta-analysis (PD-1/PD-L1 inhibitors vs. chemotherapy)

Reference	Author, year	Phase	Masking	Histology	Treatment arms	Number of patients available for analysis	Age in years (median)	Follow-up duration (months)	CTCAE version
1	Brahmer, 2015	III	Open-label	Squamous NSCLC	Nivolumab Docetaxel	131 129	62 64	Minimum 11	4.0
2	Borghaei, 2015	III	Open-label	Non-squamous NSCLC	Nivolumab Docetaxel	287 268	61 64	Minimum 13.2	4.0
3	Carbone, 2017	III	Open-label	NSCLC	Nivolumab Platinum-based chemotherapy	267 263	63 65	Median 13.5	4.0
4	Fehrenbacher, 2016	II	Open-label	NSCLC	Atezolizumab Docetaxel	142 135	62 62	Median; 14.8 for Atezolizumab; 15.7 for Docetaxel	4.0
5	Rittmeyer, 2017	III	Open-label	NSCLC	Atezolizumab Docetaxel	609 578	63 64	median 21	4.0
6*	Herbst, 2016 (1)	II/III	Open-label	NSCLC	Pembrolizumab 2 mg/kg Docetaxel	339 309	63 62	Median 13.1	4.0
7*	Herbst, 2016 (2)	II/III	Open-label	NSCLC	Pembrolizumab 10 mg/kg Docetaxel	343 309	63 62	Median 13.1	4.0
8	Reck, 2016	III	Open-label	NSCLC	Pembrolizumab Platinum-based chemotherapy	154 150	64.5 66	MEDIAN 11.2	4.0

\*Different cohorts with different dose of PD-1/PD-L1 inhibitors in the same trial

PD-1 programmed death receptor-1, PD-L1 programmed death ligand 1, NSCLC non-small cell lung cancer, CTCAE the Common Terminology Criteria for Adverse Events version

## Qualität der Studien:

- Most of the included studies had a high risk of selection bias, performance bias, and detection bias due to their open-label design

## Studienergebnisse:

**Table 2** Incidence and RR of summary toxic events

Summary toxic events	Number of trials	Incidence (%; 95% CI)		Effect estimate		Heterogeneity	
		PD-1/PD-L1 inhibitor	Control	RR (95% CI)	P	P	I <sup>2</sup> (%)
Any all-grade AEs	8	66.20 (64.21; 68.14)	86.08 (84.54; 87.52)	0.77 (0.74; 0.80)	<0.0001	0.5215	0.0
Any high-grade AEs	8	14.26 (12.85; 15.77)	43.53 (41.42; 45.66)	0.32 (0.25; 0.41)	<0.0001	0.0001	76.2
Treatment discontinuation	8	5.94 (5.01; 6.99)	13.92 (12.48; 15.46)	0.44 (0.33; 0.59)	<0.0001	0.067	47.0
Toxic deaths	8	0.48 (0.24; 0.86)	1.12 (0.71; 1.66)	0.45 (0.23; 0.90)	0.0229	0.9858	0.0

AEs adverse events, RR relative risk, CI confidence interval, PD-1 programmed death receptor-1, PD-L1 programmed death ligand 1

- Incidence and relative risk of toxic symptoms
  - Patients receiving PD-1/PD-L1 inhibitors had a significantly lower risk for five evaluated all-grade toxic symptoms when compared with chemotherapy: fatigue (18.75 vs. 30.83%; RR 0.61; 95% CI: 0.55–0.68; P < 0.0001), nausea (12.54 vs. 25.69%; RR 0.45; 95% CI: 0.31–0.65; P < 0.0001), constipation (6.34 vs. 8.08%; RR 0.49; 95% CI: 0.26–0.94; P = 0.031), diarrhea (10.61 vs. 19.85%; RR 0.51; 95% CI: 0.37–0.72; P < 0.0001), and peripheral sensory neuropathy (1.32 vs. 6.31%; RR 0.13; 95% CI: 0.05–0.34; P < 0.0001). The risk of four high-grade toxic symptoms was significantly lower from PD-1/PD-L1 inhibitors therapy than chemotherapy: fatigue (1.58 vs. 4.06%; RR 0.39; 95% CI: 0.27–0.57; P < 0.0001), anorexia (0.35 vs. 1.26%; RR 0.30; 95% CI: 0.14–



0.64;  $P = 0.0018$ ), diarrhea (0.75 vs. 1.77%; RR 0.44; 95% CI: 0.25–0.76;  $P = 0.0034$ ), and peripheral sensory neuropathy (0.00 vs. 0.61%; RR 0.10; 95% CI: 0.02–0.53;  $P = 0.0068$ ).

- Incidence and relative risk of hematologic toxicities
  - Patients receiving PD-1/PD-L1 inhibitors were at a significantly lower risk of all-grade neutropenia (0.70 vs. 18.68%; RR 0.03; 95% CI: 0.01–0.08;  $P < 0.0001$ ), thrombocytopenia (0.09 vs. 2.57%; RR 0.04; 95% CI: 0.01–0.16;  $P < 0.0001$ ), and anemia (5.59 vs. 23.26%; RR 0.19; 95% CI: 0.10–0.34;  $P < 0.0001$ ) when compared with chemotherapy. A significantly lower risk of high-grade neutropenia (0.13 vs. 14.53%; RR 0.02; 95% CI: 0.01–0.04;  $P < 0.0001$ ), thrombocytopenia (0.04 vs. 1.40%; RR 0.05; 95% CI: 0.01–0.25;  $P = 0.0003$ ), and anemia (1.01 vs. 6.03%; RR 0.17; 95% CI: 0.07–0.42;  $P = 0.0001$ ) was also observed in PD-1/PD-L1 inhibitors
- Incidence and relative risk of immune-related AEs
  - The most frequently reported all-grade irAEs from PD-1/ PD-L1 inhibitors therapy included rash (5.77%), hypothyroidism (4.89%), and pneumonitis (3.21%), while the most frequently observed high-grade irAE was pneumonitis (1.45%), ALT/AST elevations (0.57%) and colitis (0.40%). Compared to chemotherapy, PD-1/PD-L1 inhibitors therapy was associated to a significantly increased risk of seven all-grade irAEs: rash (5.77 vs. 2.76%; RR 2.07; 95% CI: 1.54–2.80;  $P < 0.0001$ ), pruritus (2.16 vs. 0.51%; RR 4.15; 95% CI: 2.20–7.81;  $P < 0.0001$ ), colitis (0.70 vs. 0.00%; RR 5.44; 95% CI: 1.42–20.80;  $P = 0.013$ ), hypothyroidism (4.89 vs. 0.23%; RR 17.59; 95% CI: 7.74–39.98;  $P < 0.0001$ ), hyperthyroidism (2.11 vs. 0.37%; RR 5.27; 95% CI: 2.56–10.86;  $P < 0.0001$ ), ALT/AST elevations (1.85 vs. 0.89%; RR 2.15; 95% CI: 1.31–3.51;  $P = 0.002$ ), and pneumonitis (3.21 vs. 0.65%; RR 3.83; 95% CI: 2.20–6.68;  $P < 0.0001$ ). There was also a small, but significantly increased risk of high-grade pneumonitis from PD-1/PD-L1 inhibitors compared with chemotherapy (1.45 vs. 0.19%; RR 3.78; 95% CI: 1.43–10.03;  $P = 0.007$ )

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis has demonstrated that PD-1/PD-L1 inhibitors are generally safer and better tolerated than chemotherapy for patients with NSCLC with regard to summary toxic events, detailed toxic symptoms and hematologic toxicities. However, PD-1/PD-L1 inhibitors can generate a unique spectrum of irAEs, and several of them can be severe and even life-threatening. Clinicians should be aware of the risk of these AEs, as they may have a potentially negative impact on the patients' quality of life and survival outcome.

---

### Khan M et al., 2018 [35].

Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer A meta-analysis of randomized controlled trials.

#### Ähnliche Reviews zu dem Thema:

- **Peng TR und Wu TW, 2019 [51].** Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials

### Fragestellung

to gather and analyze the available evidence (Evidence level I; Randomized Controlled Trials) comparing efficacy and safety of anti-programmed cell death-1 (PD1)/programmed

cell death ligand 1 (PD-L1) therapies and chemotherapy in the treatment of advanced NSCLC.

## Methodik

### Population:

- Advanced non-small cell lung cancer.

### Intervention/Komparator:

- comparing the anti-PD1/PD-L1 therapies with chemotherapy

### Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, TRAEs

### Recherche/Suchzeitraum:

- until December 2017

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- seven RCTs (n=3867)

### Qualität der Studien:

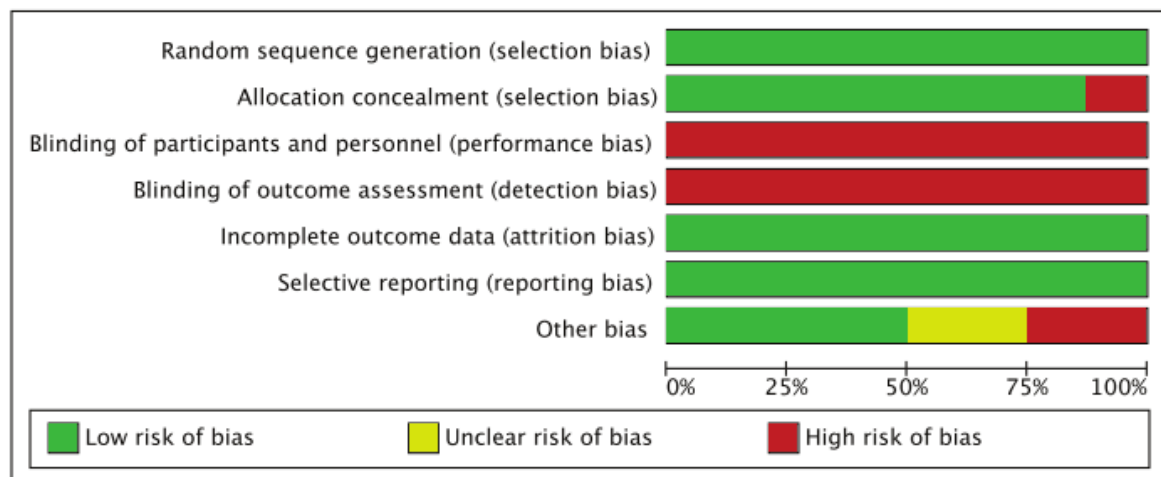


Figure 2. Risk of bias graph. +: low risk of bias; -: high risk of bias; ?: unclear risk of bias.

### Studienergebnisse:

- Anti-PD1/PD-L1 therapies (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab) resulted in better OS (HR 0.72 [95% confidence interval [CI] 0.63, 0.82; P<.00001]), PFS (HR 0.84 [95% CI 0.72, 0.97; P<.02]), and ORR (odds ratio [OR] 1.52 [95% CI 1.08, 2.14; P<.02]) in comparison to chemotherapy in advanced NSCLC.
- Improved safety was observed with anti-PD1/PD-L1 therapies (OR 0.31 [95%CI 0.26, 0.38; P<.00001]).
- Subgroup analysis: While ECOG PS 1, squamous cell type, current/former smoker, EGFRwild type, KRAS mutant, and absent CNS metastases subgroups were associated

with better overall survival. Male sex, ECOG PS 1, never smoker, KRAS wild type and absent CNS metastases subgroups were associated with better PFS. Histology types showed no association to PFS while EGFR mutant as well as wild type was associated with significant PFS.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Anti-PD1/PD-L1 therapies represent better choice over chemotherapy in advance NSCLC. Immune response associated with PD1 pathway inhibition in NSCLC is more complex and could not be fully explained only by PD-L1 tumor expression and hence further investigations are warranted to identify more biomarkers. Proper selection of patients is recommended in order to derive full advantage of these agents. Further studies are needed to prove efficacy of these agents in first line treatment.

### *Kommentare zum Review*

- Gemischte Population: Keine separaten Angaben zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

---

### **Chen S et al., 2018 [7].**

A meta-analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer

#### **Fragestellung**

The purpose of this meta-analysis was to systematically evaluate the efficacy and safety of nivolumab in patients with advanced NSCLC.

#### **Methodik**

##### Population:

- advanced NSCLC

##### Intervention:

- Nivolumab plus chemotherapy

##### Komparator:

- Chemotherapy

##### Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, and SAE

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane Library databases were searched up to June 2017

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions risk of bias tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs with 1,395 patients

## Charakteristika der Population:

**Table I** The primary characteristics of the eligible studies in more detail

Study	Year	Trial name	Trial phase	Stage	Histology	PD-L1 tumor expression level	Study arm (N)	Comparative arm (N)
Brahmer et al <sup>15</sup>	2015	CheckMate 017	3	IIIb/IV	Squamous	≥1%, ≥5%, and ≥10%	Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks (n=135)	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks (n=137)
Borghaei et al <sup>14</sup>	2015	CheckMate 057	3	IIIb/IV	Nonsquamous	≥1%, ≥5%, and ≥10%	Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks (n=292)	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks (n=290)
Carbone et al <sup>16</sup>	2017	CheckMate 026	3	IV or recurrent	Squamous and nonsquamous	≥1% and ≥5%	Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks (n=271)	Investigator's choice of platinum-based doublet chemotherapy (n=270)

## Qualität der Studien:

- All included studies were based on moderate- to high-quality evidence.

## Studienergebnisse:

- PFS: nivolumab did not lead to PFS benefit (odds ratio [OR]: 0.88, 95% CI: 0.64–1.20, P=0.41) compared with chemotherapy
- OS: The pooled data showed that nivolumab plus chemotherapy did not improve OS (OR: 0.77, 95% CI: 0.57–1.03, P=0.08) over chemotherapy (random effects model because of high heterogeneity)
- ORR: Pooling ORR data did not improve efficacy for nivolumab (OR: 1.40, 95% CI: 0.66–2.96, P=0.39).
- SAE: Results showed much worse (grade 3–5 adverse events) SAEs in the nivolumab group than in the chemotherapy group (OR: 0.13, 95% CI: 0.09–0.17, P<0.00001)
- Subgroup Analysis:
  - patients with tumor PD-L1 expression levels ≥5% demonstrated that nivolumab therapy did not prolong PFS (OR: 0.84, 95% CI: 0.70–1.00, P=0.05) or OS (OR: 0.63, 95% CI: 0.34–1.15, P=0.13)

## Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, nivolumab monotherapy for patients with advanced NSCLC was generally well tolerated, with promising antitumor activity and a manageable safety profile. More RCTs with larger sample sizes are needed to detect relevant biomarkers that have sufficient sensitivity and specificity to predict patient populations that would most benefit from nivolumab, in particular those patients with pretreated and advanced NSCLC.

## Kommentare zum Review

- Die Interpretation der SAEs grad 3-4 zum Nachteil von Nivolumab ist nicht nachvollziehbar, da der OR Schätzer auf geringere SAEs in den Nivolumab Behandlungsgruppen hinweist.

---

## Li J et al., 2019 [40].

Meta-analysis of overall incidence and risk of ALK inhibitors-induced liver toxicities in advanced non-small-cell lung cancer.

## Fragestellung

We conducted a systematic review of published phase II and III clinical trials, and combined relevant studies for a meta-analysis to evaluate the overall risk of liver toxicity during the administration of ALK inhibitors.

## Methodik

### Population:

- NSCLC patients assigned to treatment with ALK inhibitors

### Intervention:

- ALK inhibitors daily

### Komparator:

- placebo or control drug in addition to the same treatment

### Endpunkte:

- all-grade and high-grade alanine aminotransferase (ALT) and the increase of aspartate aminotransferase (AST)

### Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, and the Cochrane Library electronic databases from Jan 2000 to Jan 2018

### Qualitätsbewertung der Studien:

- publication bias evaluated by Begg and Egger tests; Jadad scale used to assess the quality of included trials

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 clinical trials (2 418 patients) considered eligible for the meta-analysis
- including 5 Phase III trials [24–28] and 7 Phase II trials [29–35]

### Referenzen aus dem Review

[24] Shaw AT, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385–94.

[25] Solomon BJ, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167–77.

[26] Soria JC, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389:917–29.

[27] Hida T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:29–39.

[28] Peters S, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829–38.

[29] Kwak EL, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363: 1693–703.

[30] Camidge DR, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012;13:1011–9.

[31] Shaw AT, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370:1189–97.

[32] Shaw AT, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963–71.

[33] Kim DW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:452–63.

[34] Ou SH, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol* 2016;34:661–8.

[35] Shaw AT, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:234–42.

#### Charakteristika der Population:

- baseline Eastern Cooperative Oncology Group performance status: for the majority of patients between 0, 1 and 2
- patients were required to have adequate hepatic, renal and hematological function (inclusion criteria of each trial)

#### Qualität der Studien:

- all were open-label controlled trials, thus had Jadad score of 3

#### Studienergebnisse:

- Incidence and relative risk of ALT increase (1 677 patients included in the analysis)
  - increase of the ALT was reported in 541 out of 1 677 ALK inhibitors treated patients with an incidence of 26,0% (95% CI: 17,4%–37%)
  - Subgroup analysis according to the ALK inhibitors: incidence of ALT associated with ceritinib (56,4%, 95% CI: 38,9%–72,5%) was significantly higher than that of alectinib (13,3%, 95% CI: 9,9%–17,7%) and crizotinib (28,4%, 95% CI: 18,8%–40,5%).
  - RR (fixed effect) to develop any grade of ALT increase: 2,37 (95% CI: 1,97–2,86;  $P < .001$ ) in patients treated with ALK inhibitors compared to chemotherapy ( $P = .37$ ;  $I^2 = 0\%$ ).
  - grade 3 to 4 of the ALT increase (evaluable in 1 884 patients) and the incidence of high grade of ALT increase: 8,4% (95% CI: 5,1%–13,4%) for ALK inhibitors
  - RR to develop grade 3 to 4 of ALT increase: 7,34 (95% CI 3,95–13,63;  $P < .001$ ) in patients treated with ALK inhibitors compared to chemotherapy
  - no significant heterogeneity observed in RR analysis for grade 3 to 4 ( $P = .27$ ;  $I^2 = 23,4\%$ )
- Incidence and relative risk of AST increase (1 721 patients included in the analysis)
  - increase of the AST was reported in 466 out of 1721 ALK inhibitors treated patients with an incidence of 23,2% (95% CI: 16,7%–31,4%)
  - Subgroup analysis according to the ALT inhibitors: incidence of AST elevation associated with ceritinib (41,9%, 95% CI: 23,3%–63,1%) was higher than that of alectinib (13,1%, 95% CI: 9,0%–18,6%) and crizotinib (26,3%, 95% CI: 18,6%–35,7%)
  - RR (fixed effect) to develop any grade of,AST increase: 3,27 (95% CI: 2,47–4,34;  $P < .001$ ) in patients treated with ALK inhibitors compared to controls
  - grade 3 to 4 of the AST increase (evaluable in 1 653 patients) and the incidence of high grade of AST increase: 7,0% (95% CI: 4,8%–10,2%) for ALK inhibitors
  - RR to develop grade 3 to 4 of the AST increase (fixed effect): 11,54 (95% CI : 4,33–30,7;  $P < .001$ ) in patients treated with ALK inhibitors compared to controls
  - no significant heterogeneity observed with fixed model in the analysis for all grades ( $P = .12$ ;  $I^2 = 52,6\%$ ) and grade 3 to 4 ( $p = 0,89$ ;  $I^2 = 0\%$ ) of AST increase

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, the findings of the present study offer substantial evidence that ALK inhibitors treatment in advanced NSCLC significantly increases the risk of developing all-grade and high-grade liver toxicities in comparison with controls. Clinicians should

recognize liver toxicities promptly as early interventions may alleviate future complications. In addition, more trials are still needed to investigate the potential predictive factors in order to avoid toxicity and premature drug discontinuation.

---

**Lee YC et al., 2019 [37].**

Which Should Be Used First for ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Chemotherapy or Targeted Therapy? A Meta-Analysis of Five Randomized Trials.

**Fragestellung**

This meta-analysis examines whether having targeted therapy as the first- or second-line of therapy affects either progression-free survival (PFS) or overall survival (OS), by pooling evidence from the currently available randomized controlled trials.

**Methodik**

Population:

- lung cancer patients

Intervention:

- ALK

Komparator:

- chemotherapy

Endpunkte:

- progression-free survival (PFS) or overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (EBSCOhost) and PubMed up to 7 May 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- five-point Jadad ranking system on randomization, double-blinding, and withdrawals

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five articles satisfied the inclusion criteria [1,4–7]

Referenzen aus dem Review

1. Solomon, B.J.; et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014, 371, 2167–2177.

4. Novello, S.; et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: Results from the phase III ALUR study. *Ann. Oncol.* 2018, 29, 1409–1416.

5. Soria, J.C.; et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017, 389, 917–929.

6. Shaw, A.T.; et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013, 368, 2385–2394.

7. Shaw, A.T.; et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017, 18, 874–886.

#### Charakteristika der Population:

- 1 404 patients included: 721 assigned to ALK inhibitors, 683 assigned to control arms (Novello et al. [4] randomized patients at a ratio of 2:1 to receive alectinib or chemotherapy)
- median age of the patients: 55
- brain metastasis status: balanced among all studies (between 26 and 74%)
- setting: one study in second line; one study after two prior lines, crizotinib, platinum-based doublet; one study after 1 or 2 chemotherapy, and crizotinib resistance

#### Qualität der Studien:

- all were open-label, phase 3 trials
- two of the studies scored 3, two studies scored 2, and one study scored 1
- cross-over after chemotherapy failure allowed in all studies, inverse was not mentioned

#### Studienergebnisse:

- treatment with ALK inhibitors associated with
  - HR in PFS: 0,48 (95% CI: 0,42–0,55), significant reduction
  - HR in OS: 0,88 (95% CI: 0,72–1,07), no significant reduction
  - no significant heterogeneity found
- sensitivity analysis for first-line ALK targeted therapy from two trials [1,5] (Anmerkung: beide Studien erreichen 2 Punkte nach der Bewertung nach Jadad)
  - pooled HR for PFS: 0,50 (95% C: 0,41–0,60), significant reduction
  - HR for OS 0,77 (95% CI: 0,59–1,02), no significant reduction
  - no significant heterogeneity observed

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The choice of the first-line treatment for ALK-positive, non-small cell lung cancer needs to take into account cost–benefit considerations and the patient-reported quality of life, as the treatment sequence did not cause a significant difference in overall survival.

---

#### **Kassem L et al., 2019 [34].**

Safety issues with the ALK inhibitors in the treatment of NSCLC: A systematic review

#### **Fragestellung**

To adequately describe the exact safety profile of each of those agents we conducted a systematic review of prospective trials testing various ALK inhibitors (ALKi) in NSCLC. We compare common AE with each ALKi along with clinical approach to management.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with non-small cell lung cancer

##### Intervention:

- ALK inhibitors (i.e. Crizotinib, Alectinib, Ceritinib, Brigatinib, Lorlatinib, Entrectinib, X-396)



Komparator:

- nicht definiert

Endpunkte:

- safety results (for the common AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed database, ASCO library database, ESMO, IASLC and ELCC meeting abstract databases from January 2005 to August 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 14 studies with 2 793 patients were included in the final analysis:
  - two phase IB trials, seven phase II trials and five phase III trials

Referenzen aus dem Review

**A) Crizotinib (CRZ) trials**

Camidge, D.R., et al., 2012. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 13 (10), 1011–1019. (PROFILE 1001)

Shaw, A.T., et al., 2013. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 368 (25), 2385–2394. (PROFILE 1007)

Solomon, B.J., et al., 2014. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK -Positive lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 371 (23), 2167–2177. (PROFILE 1014)

Hida, T., et al., 2017. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet [Internet]* 390 (10089), 29–39. (Crizotinib arm)

**B) Alectinib (ALC) trials**

Seto, T., et al., 2013. (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. CH5424802. *Lancet Oncol.* 14 (7), 590–598.

Ou S-HI, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 1;34(7):661–668. NP28673

Shaw, A.T., et al., 2016. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 17 (February (2)), 234–242. NP28761, North America

J-Alex (Alectinib arm) Hida et al., 2017

**C) Ceritinib (CRT) trials:**

Kim, D.W., et al., 2016a. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 17 (4), 452–463.

Crino, L., et al., 2016. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from ASCEND-2. *J. Clin. Oncol.* 34 (24), 2866–2873.

Soria, J.-C., et al., 2017. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 4;389 (March (10072)), 917–929.

ASCEND-3 (Felip et al., 2016; Park and Tan, 2015; Felip et al., 2016)

Shaw, A.T., et al., 2017. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK -rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 18 (July (7)), 874–886.

**D) Other ALK inhibitors:**

Gettinger, S.N., et al., 2016. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 (16), 1–14.

Kim, D., et al., 2017. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase – positive non –small-cell lung Cancer : a randomized, multicenter phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 35 (22).

- fulltext of ASCEND-3 trial (Felip et al., 2016; Park and Tan, 2015; Felip, 2015) was not published at time of review

- ALK inhibitors used as a monotherapy in all studies
- one study randomized crizotinib versus alectinib (Hida et al., 2017)
- four of the included studies compared an ALK inhibitor to chemotherapy

#### Charakteristika der Population:

- majority of patients was metastatic
- patients with locally advanced (stage III) disease not eligible for local therapy
- median age: from 48 to 61 years
- most studies allowed prior platinum based chemotherapy for advanced disease

#### Qualität der Studien:

- Cochrane risk of bias tool not used as the majority of studies was nonrandomized

#### Studienergebnisse:

- differences in the toxicity patterns between the different ALK inhibitors:
  - more GI and hepatic toxicities with Ceritinib,
  - more visual disorders with Crizotinib,
  - more dysgeusia with crizotinib and Alectinib and
  - possibly more respiratory complications with Brigatinib
- most AEs were low grade
- treatment-related deaths associated with ALK inhibitors: 0–1% of patients
- Gastrointestinal toxicities
  - most common adverse events (AEs) observed with ALK inhibitors
  - nausea (up to 83%), vomiting (up to 67%) and diarrhea (up to 86%),
- Hepatic toxicities
  - elevation of liver enzymes occurred in up to 60%
- Fatigue, Visual disorders and peripheral edema
  - fatigue (up to 43%)
- Hematological toxicities
  - most common haematological toxicities observed with ALK inhibitors: neutropenia, anemia
  - neutropenia much lower than observed with chemotherapy
- Miscellaneous toxicities
  - Brigatinib, has a unique profile of increased early onset pulmonary AEs and hypertension
- Serious AEs (SAEs) and treatment-related deaths
  - occurred in the range of 0% to 25% across all studies
  - discrepancy across different studies mostly due to inconsistent definition of treatment-related versus disease-related SAEs

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Most of adverse effects of ALKi can be managed efficiently via dose modifications or interruptions. Timely identification of each ALKi pattern of toxicity can prevent treatment-related morbidity and mortality in this palliative setting.

*Kommentare zum Review.*

- LK received a research grant from Novartis oncology. KSS received a study grant from Dubai Harvard Foundation (DHFMR). Other authors have nothing to declare.

---

**Zhao X et al., 2018 [63].**

Ceritinib Alone for Crizotinib-naïve Versus Crizotinib-pretreated for Management of Anaplastic Lymphoma Kinase-rearrangement Non-Small-cell Lung Cancer: A Systematic Review

**Fragstellung**

The present systematic review aimed to assess the discrepancies in the efficacy and safety of ceritinib in crizotinib-naïve and crizotinib-pretreated patients with ALK-rearrangement NSCLC detected by the whole body and intracranial responses.

**Methodik**

Population:

- crizotinib-naïve and crizotinib-pretreated patients with ALK-rearrangement NSCLC

Intervention:

- ceritinib

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- ORR, PFS, DCR, and ORR for intracranial metastasis

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (via PubMed), Embase, Ovid, Web of Science, the Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, Science Direct, and conference abstracts, between inception and August 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Effective Public Health Practice Project Tool (EPHPP) assesses 6 aspects of interventions: selection bias, study design, confounders, blinding, data collection method, and withdrawals and dropouts, all of which is synthesized to calculate a global study rating, identified as strong, moderate, or weak

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 reports (7 trials) with 1 015 participants included, reported from 2014 to 2017
- nine single-arm clinical studies were involved, including 968 patients altogether
  - 4 described ceritinib for crizotinib-naïve patients [18,19,21,22] and
  - 5 described ceritinib for crizotinib-pretreated patients [18-20,23,24]

Referenzen aus dem Review

18. Shaw AT, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014; 370:1189-97.

19. Kim DW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:452-63.
20. Crinò L, et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from ASCEND-2. *J Clin Oncol* 2016; 34:2866-73.
21. Felip E, et al. ASCEND-3: a single-arm, open-label, multicentre phase II study of ceritinib in ALKi-naïve adult patients (pts) with ALKrearranged (ALKp) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015; 90:208-17.
22. Soria JC, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017; 389:917-29.
23. Shaw AT, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:874-86.
24. Hida T, et al. Ceritinib in patients with advanced, crizotinib-treated, anaplastic lymphoma kinase-rearranged NSCLC: Japanese subset. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47:618-24.

#### Charakteristika der Population:

- Mean Age: 45,5-56,0 years
- Female Sex: 50-67%
- Brain Metastases: 31-79%

#### Qualität der Studien:

- 4 (57%) classified as strong and 3 (43%) as moderate
- selection bias for 6 reports (86%) was rated as strong
- most studies representative of the target population
- blinding for 5 studies (71%) was strong (to blind the assessing researcher in most studies; was not always possible, two reports were rated as moderate because this was not reported)
- confounders and data collection methods were also relatively strong domains, with 4 (57%) and 6 (86%) reports, respectively, rated as strong (reliable and valid data collection methods used, withdrawals and dropouts reported, 1 study insufficiently described the data collection process)

#### Studienergebnisse:

##### **Effect of NSCLC**

- analysis for crizotinib-naïve pooled data revealed a pooled ORR of 68,9% (95% CI: 64,3%-73,1%; no heterogeneity observed)
- PFS for crizotinib-naïve treatment: 14,62 months (95%CI: 11,99-17,78 months; no heterogeneity observed)
- no evidence of publication bias
- most common types of **adverse events** and their incidence included
  - diarrhea (83.7%), nausea (74.9%), vomiting (61.5%), fatigue (33.3%), decreased weight (27.2%), decreased appetite (40.5%), increased alanine aminotransferase concentration (46.9%), increased aspartate aminotransferase (38.1%), increased blood alkaline phosphatase concentration (22.0%), and increased gammaglutamyltransferase (20.1%).
  - most adverse events were grade 1 or 2, a small proportion were grade 3 or 4

##### **Effect of Brain Metastases**

- pooled intracranial ORR with ceritinib used as the initial regimen: 50,4% (95% CI: 41,6%-59.2%; no heterogeneity observed)

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Ceritinib is an effective agent for both crizotinib-naive and crizotinib-pretreated patients with locally advanced or metastatic ALK-rearranged NSCLC. Ceritinib has significant activity in crizotinib-naïve patients with brain metastases.

#### *Kommentare zum Review*

- Phase I, II, III Studien eingeschlossen
- Siehe auch: Tian, W. et al., 2020 [54]

---

### **Petrelli F et al., 2018 [52].**

Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: A systematic review and pooled analysis of 21 studies

#### **Fragestellung**

In the current paper, we performed a pooled analysis, including data from ALK positive NSCLC patients with BMs receiving ALK inhibitors.

#### **Methodik**

##### Population:

- ALK positive NSCLC patients with BMs

##### Intervention:

- treatment with an ALK inhibitor

##### Komparator:

- k.A.

##### Endpunkte:

- intracranial objective response rate (IC ORR), intracranial disease control rate (ICC DCR): complete response, partial response, or stable disease for at least 24 weeks
- median PFS, median OS, one-year OS

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (MEDLINE), EMBASE, The Cochrane Library, Scopus, and Web of Science, between inception and 30<sup>th</sup> June 2017

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- assessed by Jadad scale for randomized controlled studies and Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for retrospective cohort studies

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 studies, which included data from 1 016 patients with ALK positive NSCLC and BMs
  - 7 studies evaluated crizotinib [7-13], 5 ceritinib [14-18], 4 alectinib [19-22], 1 both crizotinib and alectinib [23], 1 included different ALK inhibitors [5], 2 evaluated brigatinib [24, 25]

- in 1, the used ALK inhibitor(s) not specified [26]
- 4 studies conducted in first line setting [9, 18, 23, 26]

#### Referenzen aus dem Review

9. Solomon BJ, et al. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. *J Clin Oncol*. 2016; 34(24):2858-65.
18. Soria JC, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017.
23. Peters S, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017.
26. Doherty MK, et al. Treatment options for patients with brain metastases from EGFR/ALK-driven lung cancer. *Radiother Oncol*. 2017; 123 (2):195-202.
- 14 studies included patients pre-treated with at least one line of therapy [5, 7, 8, 12-17, 19-22, 25]
  - Three a cohort of patients receiving ALK inhibitors in different lines (first or beyond) [10, 11, 24]

#### Charakteristika der Population:

- No patient of the first-line studies had a previous chemotherapy.
- Between 38 and 100% had a previous local therapy.

#### Qualität der Studien:

- RCTs (Solomon BJ, et al.; Soria JC, et al.; Peters S, et al.): 4 points on Jadad scale with moderate risk of selection and attrition bias
- Retrospective study (Doherty MK, et al.): 6 points on NOS scale
- no evidence of publication bias observed

#### Studienergebnisse:

- **IC ORR and IC DCR** available in three out of five studies
- pooled ICC ORR: 39,17% (95%CI 13,1-65,2%), with heterogeneity observed
- pooled IC DCR: 70,3% (95%CI 47,7-86,0%), random effect model
- ICC ORR with alectinib: 59,0% (95%CI 29,3-83,0%),
- ICC ORR with ceritinib: 56,6% (95%CI 33,3-77,4%),
- ICC ORR with crizotinib: 26,0% (95%CI 8,9-55,9%)
- median **PFS** in naive patients: 7,3 months (range 5,9-10,7),
- median **IC PFS** was 13,2 months (range 7,0-15,7)
- median **OS**: 23 months
- pooled **one-year OS**: 64,0% (range 59,0-81,0%), data from two studies

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, there is evidence, albeit of limited quality, that ALK positive NSCLC patients with BMs derive significant clinical benefit from ALK inhibitors with or without previous (whole) brain radiotherapy, and the efficacy is similar to that observed for extracranial systemic disease.

Based on these data, ALK inhibitors are effective in both naive and pre-treated patients with similar IC ORR and IC DCR, irrespective of the line of therapy.

#### *Kommentare zum Review*

- Funding: The authors received no specific funding for this work.
- Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

---

**Liu B et al., 2018 [43].**

Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis

**Fragestellung**

We conduct a systematic review and meta-analysis of published data associated with ALK-TKIs to investigate the overall incidence and risk of liver toxicities with the administration of these drugs.

**Methodik**

Population:

- NSCLC patients

Intervention:

- ALK-TKIs

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- Hepatotoxicity (all grades and grade 3–4)
  - increase of alanine aminotransferase (ALT),
  - increase of aspartate aminotransferase (AST)

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed (data from Jan 2000 to Jan 2017), Embase (data from Jan 2000 to Jan 2017) and the Cochrane Library electronic databases, abstracts, clinical trial registration website

Qualitätsbewertung der Studien:

- assessed by Jadad scale and Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 prospective trials, a total of 1 908 patients available for meta-analysis
  - 3 phase III [24–26]

Referenzen aus dem Review

24. Shaw AT, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2013; 368:2385–2394.

25. Solomon BJ, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2014; 371:2167–2177.

26. Soria JC, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2017; 389:917–929.

- 7 phase II trials [27–33]

Referenzen aus dem Review

27. Kwak EL, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010; 363:1693–1703.
28. Camidge DR, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. Lancet Oncol. 2012; 13:1011–1019.
29. Shaw AT, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2014; 370: 1189–1197.
30. Shaw AT, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2014; 371:1963–1971.
31. Kim DW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged nonsmall-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol. 2016; 17:452–463.
32. Ou SH, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. J Clin Oncol. 2016; 34:661–668.
33. Shaw AT, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a singlegroup, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016; 17:234–242.

#### Charakteristika der Population:

- Median age (y): 49-54
- Median PFS (m): 3-16,6
- Median OS (m): 20,3 for crizotinib, 22,8 for chemotherapy (one study: Shaw AT, et al.)

#### Qualität der Studien:

- all of the three randomized controlled trials were open-label controlled trials, thus had Jadad score of 3
- seven non-randomized controlled trials: quality score was high ( $\geq 6$ ) according to NOS checklists

#### Studienergebnisse:

- incidences of all-grade
  - aspartate aminotransferase (AST) elevation: 25,2% (95% CI 17,7–34,7%)
  - alanine transaminase (ALT) elevation: were, 26,0% (95% CI 17,8–36,3%)
- incidences of high-grade (grade 3 and 4)
  - AST elevation: 7,0% (95% CI: 5,4–9,0%)
  - ALT elevation: 9,9% (95%CI: 5,6–16,7%)
- sub-group analysis according to ALK-TKIs
  - incidence of liver toxicities associated with ceritinib was higher than that of crizotinib and alectinib
- compared to chemotherapy, ALK-TKIs significantly increased the risk of developing all-grade and high-grade
  - AST elevation (RR 2,30; 95%CI: 1,87–2,83,  $p < 0,001$ ; RR 10,14; 95% CI: 3,9–26,39,  $p < 0,001$ ) and
  - ALT elevation (RR 2,37; 95%CI: 1,97–2,86,  $p < 0,001$ ; RR 7,34; 95% CI: 3,95–13,63,  $p < 0,001$ ), respectively

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

- The use of ALK-TKIs significantly increases the risk of developing all-grade and high-grade liver toxicities in lung cancer patients.



---

**Fan J et al., 2018 [12].**

The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: a systematic review and meta-analysis

**Fragestellung**

We performed this meta-analysis to synthesize the results of different clinical trials to evaluate the efficacy and safety of alectinib.

**Methodik**

Population:

- ALK+ NSCLC patients

Intervention:

- alectinib at any dose

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- overall response rate (ORR), disease control rate, progression-free survival, intracranial ORR
- discontinuation rate, rate of dose reduction or interruption due to adverse events, incidence of several adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, the Cochrane Library, from the inception through September 5, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaboration ROB tool, Newcastle–Ottawa scale (NOS) used

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies (2 RCTs and 6 single-arm trials) with 626 patients (255 in the 2 RCTs and 371 in the 6 single-arm trials)
  - 3 studies with ALKi-naïve or untreated patients (Phase II or III)

Referenzen aus dem Review

15. Peters S, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(9):829–838.

23. Hida T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:29–39.

26. Seto T, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1–2 study. *Lancet Oncol.* 2013; 14:590–598.

Charakteristika der Population:

- Median age (years): 48-61
- Median duration of follow-up (months): 7,6-18,6

#### Qualität der Studien:

- Cochrane ROB tool: high risk (2 phase III studies)
- NOS: 6 points (considered to be “moderate”)

#### Studienergebnisse:

- ORR 70% (95% CI: 57% to 82%),
- disease control rate 88% (95% CI: 82% to 94%),
- progression-free survival 9,36 months (95% CI: 7.38% to 11.34%),
- intracranial ORR 52% (95% CI: 45% to 59%)
- **ALK inhibitor-naïve patients**
  - better responses than crizotinib-pretreated patients (59%, 95% CI: 47% to 71% vs 48%, 95% CI: 38% to 57%)
- aggregate discontinuation rate is 7% (95% CI: 4% to 10%),
- pooled rate of dose reduction or interruption is 33% (95% CI: 24% to 42%)
- incidences of most adverse events were relatively low
- incidences of myalgia (18%) and anemia (25%) higher than with crizotinib

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Generally, alectinib is a drug with preferable efficacy and tolerable adverse effects, and it is suitable for the treatment of intracranial metastases.

---

#### **Liu J et al., 2020 [44].**

Identifying optimal first-line interventions for advanced non-small cell lung carcinoma according to PD-L1 expression: a systematic review and network meta-analysis.

#### **Fragestellung**

to compare these approved first-line treatments for advanced NSCLC

- non-squamous or squamous NSCLC was categorized for subgroup analysis

#### **Methodik**

##### Population:

- advanced non-small cell lung carcinoma patients

##### Intervention/Komparator:

- Pembrolizumab alone, or PC (pembrolizumab plus chemotherapy) or AC (atezolizumab plus chemotherapy), or ABC (atezolizumab plus bevacizumab plus chemotherapy), or BC (bevacizumab plus chemotherapy), with chemotherapy alone, as first-line treatments for advanced NSCLC

##### Endpunkte:

- objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS) or overall survival (OS)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, the Cochrane Library and Medline, as well as abstracts from major conference proceedings of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), the

European Society of Medical Oncology (EMSO), the American Association for Cancer Research (AACR), and the World Conference on Lung Cancer (WCLC) were searched from inception until September 10, 2019

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

### **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Ten trials, involving 6,124 patients

### Charakteristika der Population:

**Table 1.** Study characteristics.

Source	Histology	PD-L1 Expression	Treatment Regimen	Median ages (years)	mPFS (months)	mOS (months)	Median Follow-up Time (months)
KEYNOTE-021 <sup>9,19</sup>	Non-squamous	All	PC	62.50	13.00	NR	23.90
KEYNOTE-024 <sup>11,20</sup>	Squamous and Non-squamous	≥50%	Chemo	63.20	8.90	NR	23.90
			Pembro	64.50	10.30	30.00	25.20
KEYNOTE-042 <sup>12</sup>	Squamous and Non-squamous	≥1%	Chemo	66.00	6.00	14.20	25.20
			Pembro	63.00	7.10	20.00	12.80
KEYNOTE-042 in China <sup>23</sup>	Squamous and Non-squamous	≥1%	Chemo	63.00	6.40	12.20	12.80
			Pembro	NR	NR	20.00	11.30
KEYNOTE-189 <sup>10</sup>	Non-squamous	All	Chemo	NR	NR	13.70	11.30
			PC	65.00	8.80	NR	10.50
KEYNOTE-407 <sup>13</sup>	Squamous	All	Placebo+Chemo	63.50	4.90	11.30	10.50
			PC	65.00	6.40	15.90	7.80
IMpower-130 <sup>14</sup>	Non-squamous	All	Placebo+Chemo	65.00	4.80	11.30	7.80
			AC	64.00	7.00	18.60	18.50
IMpower-131 <sup>17,21</sup>	Squamous	All	Chemo	65.00	5.50	13.90	18.80
			AC	65.00	6.30	14.20	25.50
IMpower-132 <sup>18</sup>	Non-squamous	All	Chemo	65.00	5.60	13.50	25.50
			AC	64.00	7.60	18.10	14.80
IMpower-150 <sup>16,22</sup>	Non-squamous	All	Chemo	63.00	5.20	13.60	14.80
			ABC	63.00	8.40	19.80	13.50
			AC	63.00	6.90	19.50	19.60
			BC	63.00	6.80	14.90	19.70

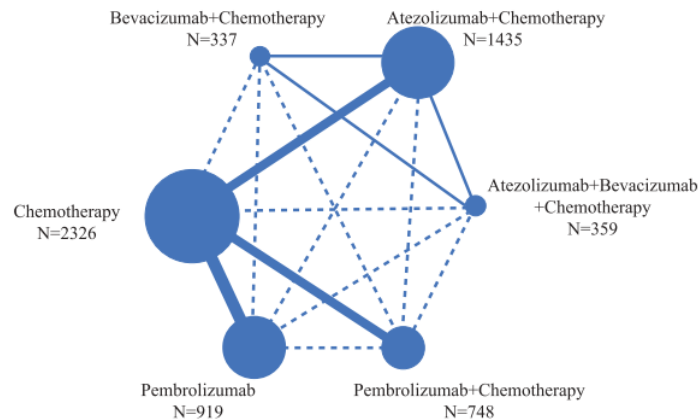
Abbreviation: Pembro: pembrolizumab; Chemo: chemotherapy; Placebo+Chemo: placebo plus chemotherapy; PC: pembrolizumab plus chemotherapy; AC: atezolizumab plus chemotherapy; ABC: atezolizumab plus bevacizumab plus chemotherapy; BC: bevacizumab plus chemotherapy. NR: not reported; PFS: progression-free survival; OS: overall survival.

### Qualität der Studien:

**Table S1:** Quality assessment: risk of bias according to Cochrane Collaboration's tool

Trial	Sequence Generation	Allocation Concealment	Blinding	Incomplete Outcome Data	Selective Reporting	Other Source of bias
KEYNOTE-021 [6,16]	Adequate	Adequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate (PFS, OS was not reported)	
KEYNOTE-024 [8,17]	Inadequate	Inadequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate	
KEYNOTE-042 [9]	Adequate	Adequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate	
KEYNOTE-042 in China [20]	Inadequate	Inadequate (Central Allocation)	Inadequate (Independent Radiologic Review)	Inadequate	Inadequate (ORR, PFS was not reported)	Data from the abstract and the presentation slides
KEYNOTE-189 [7]	Adequate	Adequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate	
KEYNOTE-407 [10]	Adequate	Adequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate	
IMpower-130 [11]	Adequate	Adequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate	
IMpower-131 [14,18]	Inadequate	Inadequate (Central Allocation)	Inadequate (Independent Radiologic Review)	Inadequate	Inadequate	Data from the abstract and the presentation slides
IMpower-132 [15]	Inadequate	Inadequate (Central Allocation)	Inadequate (Independent Radiologic Review)	Inadequate	Inadequate	Data from the abstract and the presentation slides
IMpower-150 [13,19]	Adequate	Adequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate	

## Studienergebnisse:



**Figure 2.** Network structure for all the included trials. Each circular node represents a treatment type. The circle size is proportional to the total number of patients. The width of lines is proportional to the number of studies performing head-to-head comparisons in the same study, and the dotted line is the indirect comparison which was shown in this NWM.

- NMA for non-squamous NSCLC

PD-L1  $\geq$  50% cohort For PD-L1-high patients, the PFS-NMA and the OS-NMA were based on six separate trials. ORR-NMA was not possible, between ABC and PC or Pembrolizumab alone, because connections could not be established due to the lack of AC data.

- For PFS, ABC appears superior to PC; however,; these intervention strategies were both significantly more effective than Pembrolizumab alone (HR 0.37, 95% CI 0.19–0.75 for ABC; HR 0.51, 95% CI 0.31–0.76 for PC), BC (HR 0.33, 95% CI 0.22–0.51 for ABC; HR 0.45, 95% CI 0.24–0.86 for PC) and chemotherapy alone (HR 0.27, 95% CI 0.13–0.52 for ABC; HR 0.36, 95% CI 0.25–0.52 for PC). AC was significantly superior to BC (HR 0.63, 95% CI 0.43–0.92) and chemotherapy alone (HR 0.50, 95% CI 0.35–0.71). Pembrolizumab alone was marginally superior to BC (HR 0.89, 95% CI 0.51–1.50), but was substantially more effective than chemotherapy alone (HR 0.71, 95% CI 0.60–0.83).
- For OS, PC performed significantly better than BC (HR 0.38, 95% CI 0.16–0.87) and chemotherapy alone (HR 0.42, 95% CI 0.26–0.68). Pembrolizumab alone performed significantly better than chemotherapy alone (HR 0.67, 95% CI 0.57–0.78). Although there were no statistically significant difference between treatment groups, except for those previously mentioned.

Intermediate PD-L1 ( $1\% \leq$  PD-L1  $<$  50%) cohort

- For PD-L1-intermediate patients, the PFS-NMA was based on four trials and OS-NMA on five trials.
- ORR-NMA was not analyzed for PD-L1-high patients analysis due to the missing AC connection. It was also not possible to analyze Pembrolizumab alone in this cohort due to the lack of PFS data.
- For PFS, ABC appears superior to PC, AC, and was significantly more effective than BC (HR 0.55, 95% CI 0.42–0.73) and chemotherapy alone (HR 0.48, 95% CI 0.31–0.76). AC (HR 0.69, 95% CI 0.54–0.89) and PC (HR 0.55, 95% CI 0.37–0.81) were significantly more effective than chemotherapy, although there was only a marginal improvement compared to BC (HR 0.79, 95% CI 0.61–1.00 for AC; HR 0.63, 95% CI 0.37–1.10 for PC). There were no significant differences among ABC, AC, and PC in terms of progression-free survival.

- For OS, PC appears superior to chemotherapy alone (HR 0.55, 95% CI 0.34–0.89). Although there was no significant difference when comparing ABC, AC, PC, pembrolizumab alone, BC, and chemotherapy.

PD-L1 < 1% cohort

- For PD-L1-low patients, the PFS-NMA was based on four trials and OS-NMA on three. ORR-NMA was not analyzed due to the missing AC connection, for the same reason as for the PD-L1-high expression analysis. Pembrolizumab alone was also not analyzed due to the lack of data.
- For PFS, ABC appears to provide a significant improvement compared with AC (HR 0.68, 95% CI 0.50–0.93), PC (HR 0.56, 95% CI 0.34–0.93), BC (HR 0.75, 95% CI 0.60–0.94) and chemotherapy alone (HR 0.42, 95% CI 0.29–0.61). AC (HR 0.62, 95% CI 0.50–0.75) performed significantly better than chemotherapy and appears superior to PC. Although PC appears inferior to BC while being superior to chemotherapy alone. BC was significantly more effective than chemotherapy alone (HR 0.56, 95% CI 0.42–0.75).
- PC appears superior to chemotherapy in terms of OS (HR 0.59, 95% CI 0.38–0.92). However, there was no significant difference among other interventions in terms of overall survival.
- NMA for squamous non-small cell lung cancer
  - For PD-L1-high patients with squamous NSCLC, the ORR NMA, PFS-NMA, and OS-NMA were both based on separate five trials.
  - For ORR: PC (OR 1.80, 95% CI 1.30–2.70) and Pembrolizumab alone (OR 1.30, 95% CI 1.10–1.60) performed significantly better than chemotherapy alone. PC and AC also appear superior to Pembrolizumab alone.
  - For PFS: PC was significantly more effective than Pembrolizumab alone (HR 0.53, 95% CI 0.33–0.84) and chemotherapy alone (HR 0.37, 95% CI 0.24–0.58). Pembrolizumab appears to provide a significant benefit compared to chemotherapy alone (HR 0.71, 95% CI 0.60–0.84). AC on the other hand appears inferior to PC, yet superior to Pembrolizumab alone.
  - For OS: PC appears superior to Pembrolizumab alone. Both AC (HR 0.56, 95% CI 0.32–0.99) and Pembrolizumab alone (HR 0.67, 95% CI 0.57–0.80) performed significantly more effectively than chemotherapy alone.
  - For patients with intermediate PD-L1 expression, AC (HR 0.70, 95% CI 0.53–0.92) and PC (HR 0.56, 95% CI 0.39–0.80) were significantly more effective than chemotherapy in terms of PFS and PC appears significantly superior to both chemotherapy alone (HR 0.57, 95% CI 0.36–0.90) and AC in terms of overall survival. For PD-L1-negative patients, PC appears significantly superior to chemotherapy alone in terms of ORR (OR 1.50, 95% CI 1.20–2.10), PFS (HR 0.68, 95% CI 0.47–0.98) and OS (HR 0.61, 95% CI 0.38–0.98). There was no identifiable difference among the other regimens included.
- NMA for safety analysis
  - Patients with low grade and grade 3–5 AEs perhaps benefit more from PC and Pembrolizumab alone compared to BC (OR 0.95, 95% CI 0.91–0.99 for PC, OR 0.69, 95% CI 0.64–0.74 for Pembrolizumab alone for grade 1–5 AEs; OR 0.73, 95% CI 0.61–0.88 for PC, OR 0.33, 95% CI 0.26–0.42 for Pembrolizumab alone for grade 3–5 AEs). ABC and AC appear significantly less safe than PC with an OR 1.60 (95% CI 1.30–1.90 for grade 3–5 AEs for ABC) and an OR 1.20 (95% CI 1.10–1.30 for grade 3–5 AEs for

AC). Pembrolizumab alone appears to be the safest intervention among the regimens analyzed.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Evidence from this study suggests combined immunotherapies are superior to Pembrolizumab alone for PD-L1  $\geq$  1% but especially for PD-L1  $\geq$  50%. For advanced non-squamous NSCLC, BC can also be recommended as an initial first-line treatment for PDL1  $\geq$  1%. Combined immunotherapies can still be recommended for PD-L1-negative patients with advanced NSCLC, but ABC can be recommended specifically for those with non-squamous NSCLC. This study suggests PD-L1 expression may shed light on individual response differences although there are other potential predictive biomarkers which could be factored into identify and target specific populations who respond best to specific combinations. This new collaborative, biomarker-driven phase in research, necessitates bridging traditional boundaries between basic medical and clinical research, where interdisciplinary research teams record and report more sophisticated data. This additional knowledge will help to align specific combinations to specific patient groups, although of course, further research is required.

#### *Kommentare zum Review*

- Siehe auch: Wang, C. et al., 2020 [58] & Chen, Y. et al., 2019 [8] & Tun, A. M. et al., 2019 [55] & Cao, R. et al., 2019 [4]

### 3.4 Leitlinien

---

#### **National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [49].**

Lung cancer: diagnosis and management

- This guideline replaces CG121.
- This guideline is the basis of QS17.

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

This guideline covers diagnosing and managing non-small-cell and small-cell lung cancer. It aims to improve outcomes for patients by ensuring that the most effective tests and treatments are used, and that people have access to suitable palliative care and follow-up.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

Update (This guideline replaces CG121, and is the basis of QS17).

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- NICE initially produced guidance on the diagnosis and treatment of lung cancer in February 2005, which was substantially updated and replaced in 2011 and has since been partially updated in March 2019. However pleural interventions were not included in either update, and so the recommendations below on pleural effusion date back to development of the original guideline in February 2005.
- The searches were conducted between October 2017 and April 2018 for 9 review questions (RQ).
- Searches were re-run in May 2018.

##### LoE

- trifft nicht zu (sieh sonstige methodische Hinweise)

##### GoR

- To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.

##### Sonstige methodische Hinweise (Bei Einschränkung der o. g. Kriterien)

The guideline committee discussed the review questions and the need for clinical guidance in this area [note: systemic anti-cancer therapy] and agreed that instead of updating the chemotherapy for NSCLC recommendations (2005 recommendations 1.4.40 – 1.4.43) the guideline update should develop an algorithm outlining the treatment pathway for

systemic anti-cancer therapy treatments. This algorithm would provide a clear overview and contextualisation of systemic anti-cancer therapy treatments.

In March 2019, we reviewed the evidence and made new recommendations on:

- intrathoracic lymph node assessment
- brain imaging for people with non-small-cell lung cancer
- radical radiotherapy (including stereotactic ablative radiotherapy [SABR]) for people with non-small-cell lung cancer
- chemoradiotherapy and surgery for people with stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer
- thoracic radiotherapy and prophylactic cranial irradiation for people with small-cell lung cancer

We checked this guideline in June 2019. We found no new evidence that affects the recommendations in this guideline.

#### Updates-Kennzeichnung:

- These recommendations are marked [2005, amended 2019] or [2011, amended 2019].
- Recommendations marked [2005] or [2011] last had an evidence review in 2005 or 2011. In some cases, minor changes have been made to the wording to bring the language and style up to date, without changing the meaning.

## **Empfehlungen**

### **Non-Squamous non-small-cell lung cancer, stages IIIB and IV**

#### ALK gene rearrangement

- 1.4.46 For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people with the anaplastic lymphoma kinase-positive gene rearrangement:
  - for first-line systemic treatment, see the NICE technology appraisal guidance on crizotinib, ceritinib and alectinib
  - on progression after first-line crizotinib, see the NICE technology appraisal guidance on ceritinib and brigatinib for second-line treatment
  - on progression, offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy [5]
  - if people do not immediately progress after chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed maintenance after pemetrexed and pemetrexed maintenance after other platinum doublet chemotherapy
  - on progression after first-line chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab and nintedanib with docetaxel or offer docetaxel monotherapy. [2019]

#### PDL1 $\geq$ 50% and no gene mutation or fusion protein

- 1.4.47 For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people whose tumours express PD-L1 at 50% or above and who have no gene mutation or fusion protein:
  - for initial treatment, see the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab and pembrolizumab combination
  - on progression after pembrolizumab, offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy [5]



- if people do not immediately progress after chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed maintenance after pemetrexed and pemetrexed maintenance after other platinum doublet chemotherapy
- on progression after first-line chemotherapy or pembrolizumab combination, see the NICE technology appraisal guidance on nintedanib with docetaxel or offer docetaxel monotherapy. [2019]

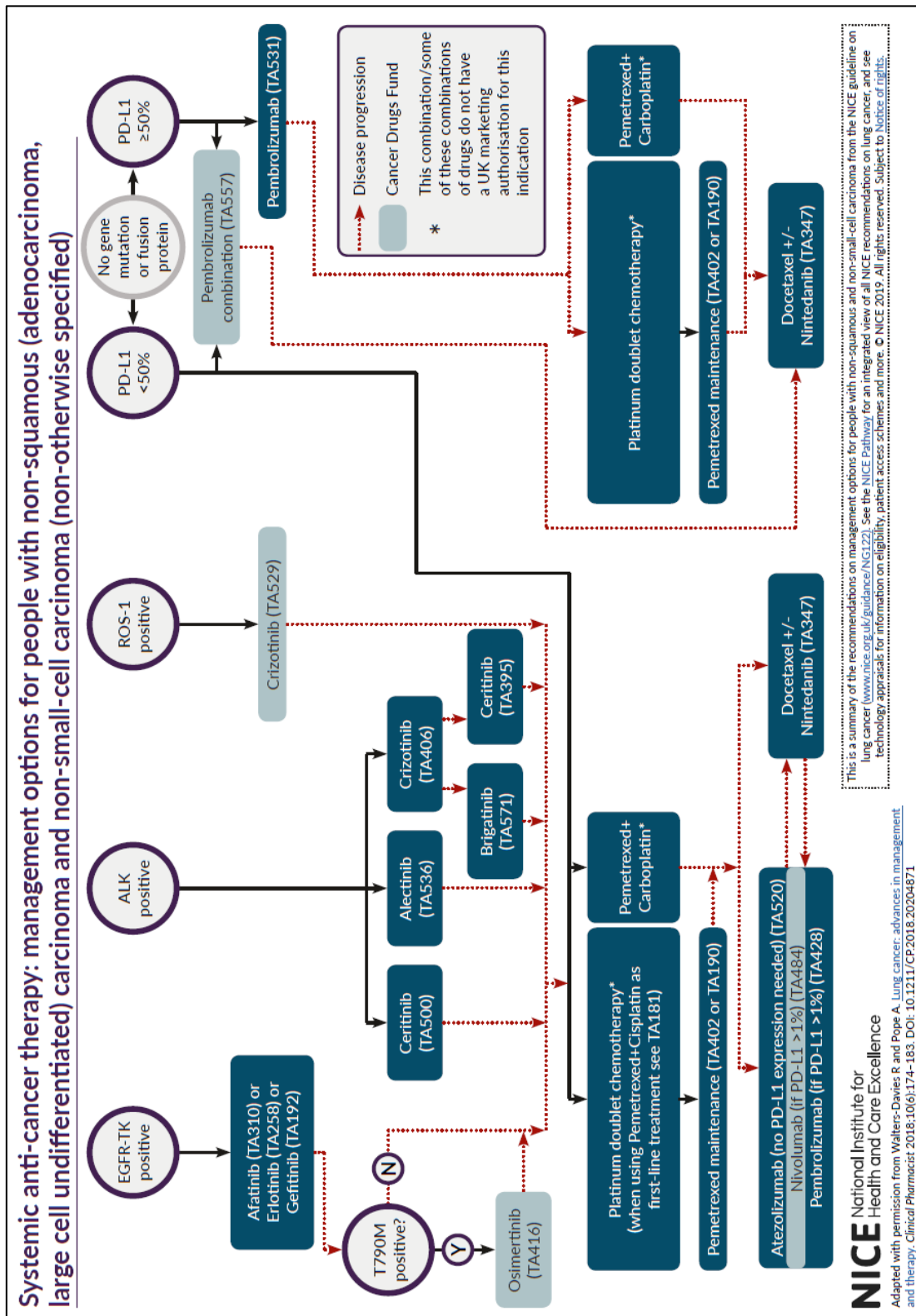
#### ROS1 positive

- 1.4.48 For guidance on treatment for stage IIIB and IV ROS1-positive non-squamous NSCLC:
  - for initial treatment, see the NICE technology appraisal guidance on crizotinib
  - on progression offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy [5]
  - if people do not immediately progress after chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed maintenance after pemetrexed and pemetrexed maintenance after other platinum doublet chemotherapy
  - on progression after first-line chemotherapy see the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab and nintedanib with docetaxel or offer docetaxel monotherapy. [2019]

#### No gene mutation or fusion protein and PD-L1<50%

- 1.4.49 For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people who do not have a gene mutation, fusion protein or biomarker:
  - see the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab combination and pemetrexed with cisplatin or offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy.
  - if people do not immediately progress after chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed maintenance after pemetrexed and pemetrexed maintenance after other platinum doublet chemotherapy
  - on progression after first-line chemotherapy see the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab and nintedanib with docetaxel or offer docetaxel monotherapy
  - on progression after pembrolizumab combination, see the NICE technology appraisal guidance on nintedanib with docetaxel or offer docetaxel monotherapy. [2019]
  - on progression after first-line chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab, nivolumab and pembrolizumab, or offer docetaxel monotherapy. [2019]

Systemic anti-cancer therapy (SACT) for advanced non-small-cell lung cancer (non-squamous)



---

## **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), et al., 2018 [39]).**

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (AWMF-Registernr. 020-007)

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), et al., 2018 [38]).

### **Fragestellung**

Von der Steuergruppe wurden für die Aktualisierung der Leitlinie die folgenden Themen priorisiert:

- ...
- Therapie des NSCLC im Stadium IIB & IV
- ...

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

Update: gezielte Aktualisierung der Originalversion von 2010

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- 1. Aktualisierung für den Zeitraum 2013-2018

#### LoE

- entsprechend der Vorgaben des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

#### GoR

- Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2018“) unterschieden in A/B/O, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln

#### Sonstige methodische Hinweise (Zitat aus dem Leitlinienreport):

Unter dem Stichwort „Personalisierte Therapie“ oder „Stratifizierende Therapie“ hatten sich die Prinzipien insbesondere der Chemotherapie im metastasierten Stadium tiefgreifend geändert. Dieses galt in 2013 insbesondere für die Erstlinien-Chemotherapie bei Nachweis einer EGFR-Mutation sowie für die Zweitlinien-Chemotherapie bei Nachweis einer EML4-ALK-Translokation.

Ein weiterer Aspekt der Chemotherapie im metastasierten Stadium des NSCLC mit neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen war die sog. Erhaltungschemotherapie: nach Abschluss der Erstlinienchemotherapie kann durch die sich sofort anschließende Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib oder dem Zytostatikum Pemetrexed eine Verlängerung des Progressionfreien Überlebens (PSF) – allerdings nicht der Gesamtüberlebenszeit – erreicht werden.

Im Zuge des Aktualisierungsprozesses wurde weitere neue Arzneimittel für die Therapie des Lungenkarzinoms zugelassen. Dies machte weitere Diskussionen der Therapieempfehlungen notwendig.

## Empfehlungen

Empfehlungen zur molekularen Testung (siehe Kapitel 6.6.10)	
<b>EK</b>	<p>Anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen nicht kurativ behandelbaren nichtplattenepithelialen NSCLC sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularer Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen, BRAF V600 Mutationen) eingeleitet werden.</p> <p>Dies gilt ebenfalls für Plattenepithelkarzinome von Nie-Rauchern/Leichtrauchern.</p>
<b>EK</b>	<p>In den Gewebeproben von Therapie-naiven Patienten im Stadium IV soll parallel zu den molekularpathologischen Untersuchungen eine immunhistochemische Untersuchung auf PD-L1-Expression durchgeführt werden*.</p> <p>Das Ergebnis ist als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen (sog. Proportion Score) anzugeben. Eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen soll nachgewiesen werden.</p> <p>* Die Empfehlung zur Untersuchung der PD-L1-Expression gilt für alle histologischen NSCLC-Typen (siehe auch Therapiealgorithmus NSCLC IV).</p>

### Patienten mit PD-L1-Expression von >50 %

#### 8.6.2.1. Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 50$ %

8.66.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Therapie-naiven Patienten im Stadium IV, welche keine therapierbaren Mutationen (z.B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50$ % der Tumorzellen aufweisen, sollte Pembrolizumab (200 mg i.v. alle 3 Wochen) als Erstlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur : [773]	
	Konsensstärke:	

Patienten mit PD-L1-Expression von <50 % und ECOG 0-1

**8.6.2.2. Patienten mit PD-L1-Expression von <50 % und ECOG 0-1**

<b>8.67.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten im Stadium IV (neu: IV B) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden, vorzugsweise mit Cisplatin.	
Level of Evidence <b>1a</b>	Literatur: [774-783]	
	Konsensstärke: 100 %	

<b>8.68.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	In der Erstlinienchemotherapie sollen 4-6 Zyklen gegeben werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	Literatur : [784][660][659]	
	Konsensstärke: 80%	

<b>8.69.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>2018</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Als Alternative zu einer cisplatinhaltigen 2xKombination kann eine additive Gabe von Bevacizumab zu Carboplatin/Paclitaxel mit anschließender Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei geeigneten Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC unter Ausschluss von relevanten Komorbiditäten, die mit einer erhöhten Toxizität von Bevacizumab assoziiert sind, erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur : [770, 787-791]	
	Konsensstärke: 96 %	

8.70.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom und einer EGFR-Expression größer 1% in der immunhistochemischen Untersuchung (IHC) kann als Erstlinientherapie Cisplatin/Gemcitabin in Kombination mit Necitumumab angeboten werden.  Nach der Erstlinientherapie kann bei fehlendem Krankheitsprogress und bei guter Verträglichkeit der Therapie eine Erhaltungstherapie mit Necitumumab angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur : [798-800]	
	Konsensstärke: 96 %	

#### Patienten mit PD-L1-Expression von <50 % und ECOG 2

8.71.	Evidenzbasiertes Statement	2018
Level of Evidence <b>1a</b>	Auch beim NSCLC ECOG 2 sind die Therapieziele der palliativen (nicht kurativen) Therapie (ohne therapierbare Mutationen/Translokationen) Symptomlinderung, Verbesserung oder Erhalt der Lebensqualität, Tumoransprechen und Überlebensverlängerung). Diese Therapieziele können mit einer palliativen Chemotherapie, zusätzlich zu best supportive care erreicht werden.	
	Quellen :[804, 805]	
	Konsensstärke: 100 %	
8.72.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten mit ECOG 2 ohne wesentliche Komorbiditäten sollen platinbasierte Kombinationen, z.B. Carbo/Pacli oder Carbo/Pem angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	Quellen : [804]	
	Konsensstärke: 100 %	
8.73.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
<b>EK</b>	Bei Patienten mit ECOG 2 mit Komorbiditäten, bei denen die Komorbiditäten eine platinhaltige Kombinationstherapie nicht erlauben, kann eine Monotherapie angeboten werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

Systemtherapie bei Patienten mit ALK-Translokation oder weiteren bekannten Treibermutationen (ECOG 0-4)

**8.6.6.1. Erstlinientherapie bei Chemotherapie-naiven Patienten**

8.100.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	NSCLC-Patienten mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie ein ALK-Inhibitor angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [849, 871]	
	Konsensstärke: 100 %	

**8.6.6.2. Zweitlinientherapie nach Versagen einer platinbasierten Standardchemotherapie**

8.101.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	ALK positiven NSCLC-Patienten mit Progress nach platinbasierter Standardchemotherapie, die in der Erstlinie keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, soll Crizotinib angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [875]	
	Konsensstärke: 100 %	

**8.6.6.3. Therapie nach Crizotinib-Versagen**

8.102.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	ALK-Inhibitoren der zweiten Generation sollen ALK positiven NSCLC Patienten bei Crizotinib/ALK-TKI Versagen angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [876]	
	Konsensstärke: 85 %	

## Systemtherapie bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC)

### 8.6.7.1. Erstlinientherapie

8.105.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) soll in der Erstlinientherapie Crizotinib angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [880]	
Konsensstärke: 100 %		

## Therapie bei sonstigen Treibermutationen beim NSCLC

8.108.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
<b>EK</b>	Bei Patienten mit Wildtypkonfiguration für EGFR, ALK und ROS1 sowie BRAF V600 Mutationen sollte eine umfassende Genotypisierung auf bekannte Treibermutationen stattfinden, um bei dem Nachweis einer solchen eine zielgerichtete Therapie im Rahmen der Zulassung (z.B. für BRAF-V600 Mutationen), einer Studie oder im Off-Label-Use zu ermöglichen. Diese Analyse sollte insbesondere HER2-Mutationen, MET-Amplifikationen, MET-Exon-14-skipping-Mutationen und RET-Fusionen beinhalten. Vor dem Hintergrund der dynamischen Entwicklung in der molekularen Pathologie soll dadurch eine umfassende Analyse von potentiell therapierbaren Treibermutationen und ein auf dem Ergebnis der Mutationsanalyse basierendes Therapieangebot an den Patienten (inkl. Aufnahme in klinische Studien) ermöglicht werden.	
Konsensstärke: 92 %		

### Hintergrund zu MET-Amplifikation:

(...) High-level MET-Amplifikationen oder aktivierende Mutationen im Exon 14 des MET-Gens wurden ebenfalls als Treibermutationen beschrieben. Sie kommen in ca. 2-4 % der Adenokarzinome und ca. 1-2 % der Plattenepithelkarzinome der Lunge vor [888]. Verschiedene MET-Inhibitoren werden in klinischen Studien evaluiert. Bei Behandlung von Patienten mit MET-Amplifikation mit dem ALK/ROS/MET Inhibitor Crizotinib wurde in der Zwischenanalyse einer Phase-II-Studie Ansprechen in Abhängigkeit von der Höhe der MET-Amplifikation gezeigt (high-level MET Amplifikation: ORR 50% (3/6) (NCT00585195, [889]). Die Endergebnisse dieser Studie stehen noch aus. Laufende Studien evaluieren zahlreiche MET-Inhibitoren in dieser NSCLC-Subgruppe.

Weitere Treibermutationen werden zur Zeit als therapeutische Targets in zahlreichen klinischen Studien evaluiert (z.B. NTRK 1/2/3-Fusionen, DDR2-Mutationen, FGFR1-Mutationen/-amplifikationen u.a).

(...)

---

**National Cancer Control Programme Guideline Development Group (GDG), 2017 [48].**

Diagnosis, staging and treatment of patients with lung cancer.



## **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Recommendations for patients with advanced/stage IV NSCLC.

## **Methodik**

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium (ohne Patientenvertretung);
- Standardisierter Umgang mit Interessenkonflikten beschrieben aber nicht offengelegt und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensusprozesse nicht erwähnt und externes Begutachtungsverfahren (Patientinnen und Patienten, Interessenvertretungen, internationale Fachleute) dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist indirekt über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

### Recherche/Suchzeitraum:

- literature was updated prior to publication, made a complete review and rewrite of the medical oncology section in July 2016 necessary

### LoE/GoR

- SIGN grading system 1999-2012
- B: A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+.

## **Empfehlungen**

### Effectiveness of first-line targeted therapy

A Cochrane review (Greenhalgh et al., 2016) and a phase III trial (Solomon et al., 2014) addressed the effectiveness of first-line targeted therapy in patients with advanced NSCLC. The Guideline Development Group highlighted this as a rapidly evolving area of research.

<b>Recommendation 2.6.4.1</b>	<b>Grade</b>	
<b>Effectiveness of first-line cytotoxic chemotherapy</b> In patients with a good performance status (PS) (i.e. Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] level 0 or 1) and stage IV NSCLC, a platinum-based chemotherapy regimen is recommended based on the survival advantage and improvement in quality of life (QOL) over best supportive care (BSC).	<b>A</b>	
<b>Recommendation 2.6.4.2</b>	<b>Grade</b>	
<b>Effectiveness of first-line cytotoxic chemotherapy</b> In patients with stage IV NSCLC and a good performance status, two-drug combination chemotherapy is recommended. The addition of a third cytotoxic chemotherapeutic agent is <b>not</b> recommended because it provides no survival benefit and may be harmful.	<b>A</b>	
<b>Recommendation 2.6.4.3</b>	<b>Grade</b>	
<b>Effectiveness of first-line cytotoxic chemotherapy</b> In patients receiving palliative chemotherapy for stage IV NSCLC, it is recommended that the choice of chemotherapy is guided by histological type of NSCLC.	<b>B</b>	
<b>Recommendation 2.6.4.4</b>	<b>Grade</b>	
<b>Effectiveness of first-line cytotoxic chemotherapy</b> Bevacizumab plus platinum-based chemotherapy may be considered an option in carefully selected patients with advanced NSCLC. Risks and benefits should be discussed with patients before decision making.	<b>B</b>	
<b>Recommendation 2.6.4.6</b>	<b>Grade</b>	<b>Resource implication:</b>
<b>Effectiveness of first-line targeted therapy</b> Crizotinib should be considered as first-line therapy in patients with ALK positive NSCLC tumours.	<b>B</b>	Crizotinib is licensed for this indication in the Republic of Ireland but is not currently reimbursed. The HSE reimbursement application is expected to be submitted in 2017.

### Hanna N et al., 2021 [32].

Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update.

#### Fragestellung

to provide evidence-based recommendations updating the 2017 ASCO guideline on systemic therapy for patients with stage IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) without driver alterations. A guideline update for patients with stage IV NSCLC with driver alterations will be published separately

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

Update der Version von Hanna N. et al. 2020 [33] & 2017 [31]

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte untersucht, finanzielle Unabhängigkeit nicht erwähnt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;

- Formale und informale Konsensusprozesse durchgeführt und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- a systematic review of randomized controlled trials (RCTs) from December 2015 to January 2020 and meeting abstracts from ASCO 2020.

#### LoE/SoE:

- GRADE

### Recommendations

#### **Recommendation 3.1.** For patients with stage IV NSCLC and driver alterations in *ALK*

- In the first-line setting, alectinib or brigatinib should be offered (Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- In the first-line setting, if alectinib and brigatinib are not available, ceritinib or crizotinib should be offered (Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

#### **Recommendations 4.1, 4.2, and 4.3.** For patients with stage IV NSCLC and driver alterations in *ALK*

- In the second-line setting, if alectinib or brigatinib was given in the first-line setting, lorlatinib may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of Recommendation: moderate).
- In the second-line setting, if crizotinib was given in the first-line setting, then alectinib, brigatinib, or ceritinib should be offered (Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation; strong).
- In the third-line setting, if crizotinib was given in the first-line setting and alectinib, brigatinib, or ceritinib in the second-line setting, then lorlatinib may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate) or standard treatment based on the ASCO/OH nondriver mutation guideline may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).

#### **Recommendations 5.1, 5.2, and 5.3.** For patients with stage IV NSCLC and driver alterations in *ROS1*

- In the first-line setting, crizotinib or entrectinib may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate) or standard treatment based on the ASCO/OH nondriver mutation guideline may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate) or ceritinib or lorlatinib may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).

#### **Recommendations 6.1 and 6.2.** For patients with stage IV NSCLC and driver alterations in *ROS1*

- In the second-line setting, if ROS1-targeted therapy was given in the first-line setting, standard treatment based on the ASCO/OH nondriver mutation guideline should be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).
- In the second-line setting, if nontargeted therapy was given in the first-line setting, crizotinib, ceritinib, or entrectinib may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

#### **Recommendations 9.1 and 9.2.** For patients with stage IV NSCLC and *MET* exon 14 skipping mutation

- In the first-line setting, for patients with an *MET* exon 14 skipping mutation, MET-targeted therapy with capmatinib or tepotinib may be offered or standard treatment based on the ASCO/OH nondriver mutation guideline may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of Recommendation: moderate).

#### **Recommendations 10.1 and 10.2.** For patients with stage IV NSCLC and *MET* exon 14 skipping mutation

- In the second-line setting, for *MET* abnormalities other than exon 14 skipping mutations or if MET-targeted therapy was given in the first-line setting, standard treatment based on the ASCO/OH nondriver mutation guideline should be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

- In the second-line setting, patients with an *MET* exon 14 skipping mutation who previously received or were ineligible for first-line chemotherapy with or without immunotherapy (ie, if *MET*-targeted therapy was not given in the first-line setting), capmatinib or tepotinib may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

**Recommendations 11.1, 11.2, and 11.3.** For patients with stage IV NSCLC and driver alterations in *RET*

- In the first-line setting, selpercatinib may be offered or standard treatment based on the ASCO/OH nondriver mutation guideline may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate) or pralsetinib\* may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).

**Recommendations 12.1, 12.2, and 12.3.** For patients with stage IV NSCLC and driver alterations in *RET*

- In the second-line setting, if *RET*-targeted therapy was given in the first-line setting, standard treatment based on the ASCO/OH nondriver mutation guideline may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of Recommendation: moderate).
- In the second-line setting, if *RET*-targeted therapy was not given in the first-line setting, selpercatinib may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate) or pralsetinib\* may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).

**Recommendations 13.1 and 13.2.** For patients with stage IV NSCLC and driver alterations in *NTRK*

- In the first-line setting, entrectinib or larotrectinib may be offered or standard treatment based on the ASCO/OH nondriver mutation guideline may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

**Recommendations 14.1 and 14.2.** For patients with stage IV NSCLC and driver alterations in *NTRK*

- In the second-line setting, if *NTRK*-targeted therapy was given in the first-line setting, standard treatment based on the ASCO/OH nondriver mutation guideline may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).
- In the second-line setting, if *NTRK*-targeted therapy was not given in the first-line setting, entrectinib or larotrectinib may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

Note: Unless otherwise listed, recommendations apply to patients with a PS of 0-2.

---

## **Australian Government Cancer Council Australia, 2017 [2].**

Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

In a project commissioned by Cancer Australia (CA), CCA undertook to develop a sustainable web-based wiki platform with revised guidelines for the treatment of lung cancer as the first topic.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- The small Management Committee appointed in 2009 is responsible to oversee the guidelines revision project. The Management Committee is responsible for the overall management and strategic leadership of the guidelines review process.
- The Management Committee proposed lead authors for each included clinical question.
- The Management Committee agreed to use Cancer Council Australia's Cancer Guidelines Wiki Platform and approach to develop the guidelines. The Wiki Platform is web-based and supports all processes of guidelines development, such as the literature search, critical appraisal, data extraction, evidence assessment and summary processes, as well as content and recommendation development, online consultation, review and web publication.
- Steps in preparing clinical practice guidelines
  1. Develop a structured clinical question in PICO format
  2. Search for existing relevant guidelines and SR answering the clinical question

3. Perform systematic review process (systematic review protocol and systematic literature search strategy for each PICO question; Body evidence table of all included literature)
  4. Summarise the relevant data
  5. Assess the body of evidence and formulate recommendations
  6. Write the content narrative
- Funding: The revised Clinical practice guidelines for the prevention and diagnosis of lung cancer are developed by Cancer Council Australia. No external funding has been received.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2015

#### LoE

- NHMRC Evidence Hierarchy (Siehe Anhang Abbildung 3)

#### GOR

Component of Recommendation	Recommendation Grade			
	A Excellent	B Good	C Satisfactory	D Poor
<b>Volume of evidence</b> <sup>1**</sup>	one or more level I studies with a low risk of bias or several level II studies with a low risk of bias	one or two level II studies with a low risk of bias or a systematic review/several level III studies with a low risk of bias	one or two level III studies with a low risk of bias, or level I or II studies with a moderate risk of bias	level IV studies, or level I to III studies/systematic reviews with a high risk of bias
<b>Consistency</b> <sup>2**</sup>	all studies consistent	most studies consistent and inconsistency may be explained	some inconsistency reflecting genuine uncertainty around clinical question	evidence is inconsistent
<b>Clinical impact</b>	very large	substantial	moderate	slight or restricted
<b>Generalisability</b>	population/s studied in body of evidence are the same as the target population for the guideline	population/s studied in the body of evidence are similar to the target population for the guideline	population/s studied in body of evidence differ to target population for guideline but it is clinically sensible to apply this evidence to target population <sup>3</sup>	population/s studied in body of evidence different to target population and hard to judge whether it is sensible to generalise to target population
<b>Applicability</b>	directly applicable to Australian healthcare context	applicable to Australian healthcare context with few caveats	probably applicable to Australian healthcare context with some caveats	not applicable to Australian healthcare context

**Table 3. Overall recommendation grades**

Grade of recommendation	Description
A	Body of evidence can be trusted to guide practice
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution

### Sonstige methodische Hinweise

- Da diese Leitlinie die Empfehlungen erst im Jahr 2015 getroffen hat, wird die zugrundeliegende Literatur aufgeführt.

### **Empfehlungen - Stage IV inoperable NSCLC**

#### What is the optimal first-line chemotherapy regimen in patients with stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
<p>Platinum-based chemotherapy improves survival in stage IV NSCLC compared with best supportive care. Note that this evidence is based on clinical trials conducted in fit patients, with predominant performance status 0-1, no unstable co-morbidities, adequate organ function and without uncontrolled brain metastases.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[4], [5]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
<p>Platinum-based chemotherapy can be used to extend survival in newly diagnosed patients with stage IV NSCLC.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		<b>A</b>
<b>✓ Practice point?</b>		
<p>The decision to undertake empirical platinum-based chemotherapy in a given patient should consider factors such as patient performance status (0,1 versus 2 or more) and co-morbidities, their disease extent and symptoms, proposed treatment toxicity and their individual preferences for benefit from specific treatment(s) and toxicities.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		

The first piece of evidence to establish a standard of practice was the meta-analysis of randomised trials until 1992 evaluating chemotherapy for non-Small Cell Lung Cancer by the Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Data from eight trials (N = 778) evaluating best supportive care versus best supportive care and cisplatin based chemotherapy showed a clear survival benefit in favour of chemotherapy with a hazard ratio of 0.73 (P<0.0001), or 27% reduction in the risk of death. This is equivalent to an absolute improvement in survival of 10% at one year, improving survival from 15% to 25%.

It is important to note that empirical chemotherapy has only been formally evaluated in "fit" patients. Patient performance status (PS) has conventionally been used to standardise and quantify cancer patient's general well-being and activities of daily life. The simplest of such scores in widespread use is the ECOG/WHO/ZUBROD score.<sup>[3]</sup>

By Convention, "fit" patients have a low PS and in most chemotherapy trials, the predominant patient group included is that with PS 0 or 1, with a minority being PS 2 or greater (referred to as poor performance status and described separately in the section below). Furthermore, chemotherapy trials have usually only included patients with adequate organ function and excluded patients with medically unstable co-morbidities and uncontrolled brain metastases. The median age of patients on chemotherapy trials is also lower than the median of the Australian lung cancer population.

A large number of randomised controlled studies and subsequent meta-analyses have been reported addressing questions such as, which platinum agent is best (carboplatin versus cisplatin)?; which new agent paired with a platinum agent is best (often referred to as "third generation (3G)" regimens)"?; is monotherapy with new ("3G") agents as effective as platinum combination therapy?; are three chemotherapy agents ("triplet regimens") better than two ("doublet regimens")?; are non-platinum doublet chemotherapy regimens as effective as platinum doublet regimens?; what is the optimal duration of chemotherapy?; and is chemotherapy and a "biologic" or "targeted" therapy superior to chemotherapy alone?

**Is carboplatin based chemotherapy as effective as cisplatin based chemotherapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?**

Evidence summary and recommendations		
Evidence summary	Level	References
<p>First-line chemotherapy involving cisplatin results in a slightly higher likelihood of tumour response than the same chemotherapy with carboplatin.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[1], [2], [3]
<p>There is no definite overall survival difference between cisplatin or carboplatin based first-line chemotherapy.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[1], [2], [3]
<p>Cisplatin-based chemotherapy is associated with more severe nausea and vomiting and nephrotoxicity; severe thrombocytopenia is more frequent during carboplatin-based chemotherapy.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[1], [2], [3]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>In patients with high tumour burden and symptoms from stage IV NSCLC cisplatin based chemotherapy may be used in preference to carboplatin for the purpose of inducing a response, however, this benefit may be offset by its greater risk of toxicity.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		<b>B</b>
✓ Practice point?		
<p>The choice of cisplatin versus carboplatin in a given patient may consider the balance between perceived benefit (in tumour response) versus known toxicity, whilst considering patient preferences.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		

Three meta-analyses have addressed the question of whether carboplatin based chemotherapy is as effective as cisplatin based, <sup>[1][2][3]</sup> which collectively confirm that cisplatin based regimens are associated with a slightly higher response rate than carboplatin regimens, with no definite survival difference. The first meta-analysis by Hotta et al, evaluated 2948 patients from eight randomised controlled trials (RCTs) from 1990-2004. <sup>[1]</sup> Cisplatin-based chemotherapy produced a higher response rate (RR), but overall survival

(OS) was not significantly different.<sup>[1]</sup> The second, by Ardizzoni et al, was an individual patient data meta-analysis of 2968 patients from nine RCTs from 1990 to 2004. This study found that objective RR was higher for patients treated with cisplatin than for patients treated with carboplatin (30% versus 24%, respectively; Odds ratio (OR) = 1.37; 95% CI = 1.16 to 1.61; P <.001).<sup>[2]</sup> There was no overall difference in mortality, however, as in the Jiang meta-analysis, a subset analysis of survival in five trials evaluating “new” agents (gemcitabine, docetaxel, paclitaxel and vinorelbine) found OS with carboplatin slightly inferior to cisplatin (hazard ratio (HR) = 1.12; 95% CI = 1.01 to 1.23).<sup>[2]</sup> Cisplatin-based chemotherapy was associated with more severe nausea and vomiting and nephrotoxicity; severe thrombocytopenia was more frequent during carboplatin-based chemotherapy.<sup>[2]</sup> Jiang et al, evaluated published data from 6906 patients from 18 RCTs from 1990-2006.<sup>[3]</sup> This study confirmed the findings of Hotta and Arzidoni with regard to RR in favour of cisplatin, however it did not find any survival difference in eight studies evaluating the new agents above.<sup>[3]</sup>

A more recent Cochrane review of cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs found that no survival difference, slightly higher response rates to cisplatin in the overall analysis, but that trials using paclitaxel or gemcitabine had equivalent response rates for cisplatin or carboplatin.<sup>[4]</sup>

The question of whether to use cisplatin versus carboplatin is of lower significance today especially given the new information arguing in favour of selecting specific treatments for greater benefit by histology and the presence of activating gene mutations.

### Which new agent or platinum combination regimen is best for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary and recommendations		
Evidence summary	Level	References
<p>3G platinum-based chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) is associated with higher response ratio than older 2G platinum-based chemotherapy.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[1], [2], [3]
<p>No 3G platinum-based chemotherapy regimen (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) has been shown to be superior to another.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[1], [2], [3]
<p>In first-line empirical treatment of advanced NSCLC, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is superior to cisplatin/gemcitabine in patients with non-squamous cell carcinoma histology.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	II	[5]
<p>In first-line empirical treatment of advanced NSCLC, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is inferior to cisplatin/gemcitabine in patients with SCC histology.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	II	[5]



+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>3G platinum-based chemotherapy (with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) is a standard of care as first-line chemotherapy in fit patients with stage IV NSCLC.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	<p><b>A</b></p>
+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is recommended in preference to cisplatin and gemcitabine in patients with non-squamous cell carcinoma histology.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	<p><b>B</b></p>
+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and gemcitabine is recommended in preference to cisplatin and pemetrexed in patients with squamous cell carcinoma histology.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	<p><b>B</b></p>
✓ Practice point?	
<p>The choice of first-line platinum combination chemotherapy in a given patient may consider patient performance status and co-morbidities, the proposed treatment toxicity, treatment scheduling and individual patient preferences.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	

Several meta-analyses and numerous RCTs have evaluated this question either as their primary endpoint or as part of secondary analyses. New agents making up so – called “third generation” regimens include gemcitabine, vinorelbine, docetaxel, paclitaxel and irinotecan.<sup>[1][2][3][4]</sup>

Baggstrom et al, meta-analysed results from twelve RCTs from 1994 – 2004 (n= 3995 patients) comparing response rate (RR) and overall survival (OS) with 3G combination regimens including platinum-based compounds with second generation (2G) platinum-based regimens.<sup>[1]</sup> The estimated absolute risk difference (RD) in RR in favour of 3G regimens was 12% (95% CI: 10 -15%), corresponding to a number need to treat (NNT) of eight for one patient to benefit.<sup>[1]</sup> Owing to a high degree of heterogeneity across the studies, analysis of OS could not be undertaken.

Grossi et al, evaluated the relative impact of different 3G drugs (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel) on the activity of first-line chemotherapy in advanced NSCLC by considering RR and progressive disease (PD), in 45 RCTs (N = 11,867 patients).<sup>[3]</sup> They found the odds of obtaining an objective response to treatment similar across the different regimens. Different rates of disease control were observed, with gemcitabine chemotherapy associated with a significant 14% lower risk for immediate progression, whereas patients receiving paclitaxel-based treatment appear to be at a higher risk for having PD as their best response.<sup>[3]</sup> However, OS was not assessed in this meta-analysis.

Gao et al, examined whether platinum plus gemcitabine or vinorelbine are equally effective in the treatment of advanced NSCLC.<sup>[2]</sup> This publication only meta-analysis evaluated nine RCTs involving 2186 patients, and found that no differences in RR or one-year OS.<sup>[2]</sup> Vinorelbine plus platinum regimens led to

more frequent grade 3 or 4 neutropaenia, nephrotoxicity, constipation and phlebitis while gemcitabine plus platinum chemotherapy was associated with more grade 3 or 4 thrombocytopenia.<sup>[2]</sup>

These meta-analyses collectively confirm better RR with 3G regimens compared with 2G but with differing toxicity profiles across the regimens and uncertainty or no difference in OS. A RCT of 1155 patients, evaluating four commonly used 3G platinum based regimens (vinorelbine, docetaxel, paclitaxel and gemcitabine) similarly failed to demonstrate superiority (in OS and RR) of one regimen over another although toxicity differences were observed.<sup>[4]</sup>

In the setting of first-line empirical chemotherapy, the study by Scagliotti et al compared the effectiveness of cisplatin and pemetrexed to cisplatin and gemcitabine in a RCT of 1,725 patients.<sup>[5]</sup> This study confirmed non-inferiority of cisplatin/pemetrexed compared with cisplatin/gemcitabine for the overall population, but also confirmed (in pre-planned analyses), superiority of cisplatin/pemetrexed for OS compared with cisplatin/gemcitabine in patients with non-SCC histology (HR 0.81, 95% CI 0.70 - 0.94), with median OS 12.6 versus 10.9 months for adenocarcinoma histology (n = 847, and 10.4 versus 6.7 months for large cell carcinoma (n = 153).<sup>[5]</sup> Conversely, in patients with SCC, there was a significant improvement in survival with cisplatin/gemcitabine versus cisplatin/pemetrexed (n = 473; median OS 10.8 versus 9.4 months, respectively, HR 1.23 (95% CI 1.00 – 1.51, p = 0.05)). For cisplatin/pemetrexed, rates of grade 3/4 neutropaenia, anaemia, and thrombocytopenia (p = 0.001); febrile neutropaenia (p = 0.002); and alopecia (p = 0.001) were significantly lower, whereas grade 3 or 4 nausea (p = 0.004) was more common.

Gronberg et al compared carboplatin/pemetrexed to carboplatin/gemcitabine in a RCT of 436 patients with the primary endpoint of health-related quality of life.<sup>[6]</sup> Compliance with completion of health-related QOL questionnaires was 87%. There were no significant differences for the primary health-related QOL endpoints, or in OS between the two treatment arms (pemetrexed/carboplatin, 7.3 months; gemcitabine/carboplatin, 7.0 months; P=0.63). Multivariate analyses and interaction tests did not reveal any significant associations between histology and survival. As in the Scagliotti study, rates of Grade 3/4 haematologic toxicity were less with carboplatin/pemetrexed.<sup>[6]</sup>

### Is monotherapy with new third generation (3G) agents as effective as platinum combination therapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary and recommendations		
Evidence summary	Level	References
3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) is superior to 3G agent monotherapy. Last reviewed September 2017	I	[1], [4]
3G platinum-based monotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, or gemcitabine) improves survival compared with best supportive care. Last reviewed September 2017	I	[2]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
Patients fit for chemotherapy should be offered 3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) in preference to 3G agent monotherapy, as it is more effective. Last reviewed September 2017		<b>A</b>
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
Patients unfit for combination chemotherapy could be considered for 3G monotherapy with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine. Last reviewed September 2017		<b>A</b>

A meta-analysis by Hotta et al, examined the question of how treatment with single agent 3G agents (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine and irinotecan) compares with the same agent and a platinum agent.<sup>[1]</sup> This meta-analysis evaluated 2374 patients from eight RCTs between 1994 – 2003. A greater than two-fold higher overall response rate (RR) was seen with platinum combination than the new agent alone [odds ratio = 2.32; 95% CI 1.68–3.20]. Platinum-based doublet therapy was associated with a 13% prolongation of overall survival (OS) (HR = 0.87; 95% CI = 0.80–0.94, P <0.001).<sup>[1]</sup> Despite significant increases in the frequencies of various toxicities in patients receiving platinum-based doublets, no significant difference in treatment-related mortality was observed.<sup>[1]</sup>

Baggstrom et al in their meta-analysis examined the effectiveness of 3G agents (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel and gemcitabine) as first-line monotherapy compared with best supportive care in five RCTS of 1029 patients from 1996 – 2000.<sup>[2]</sup> One trial used 5-fluorouracil (5FU)/leucovorin as the control arm. RR for the 3G regimens ranged from 12-20%. One-year survival favored the 3G agents over best supportive care with a summary absolute risk difference of 7% (95% CI: 2 - 12%). They calculated that the NNT for one patient to realise a benefit in the probability of one-year survival was 14.

Delbaldo et al examined the effectiveness of two-drug platinum combination chemotherapy compared with single agent therapy.<sup>[3][4]</sup> This study evaluated 7175 patients from 29 RCTs but also included studies using older agents such as etoposide, vindesine and mitomycin C, as well as the modern 3G agents previously listed. Some of the studies included used a non-platinum combination in the comparator arm. Two-drug combination therapy was found to have a higher RR (OR, 0.42; 95% CI 0.37-0.47; p <.001). The absolute benefit was 13%, which corresponds to a two-fold increase in RR from 13% with a single-agent regimen to 26% with a doublet regimen.<sup>[4]</sup> The benefit was higher when the control arm was an older drug (OR, 0.35) than when it was a newer drug (OR, 0.52) (P=.001). Two-drug combination therapy was associated with a significant increase in one-year survival (OR, 0.80; 95% CI, 0.70-0.91; P<.001)<sup>[4]</sup> The absolute benefit was 5%, which corresponds to an increase in one-year survival from 30% with a single agent regimen to 35% with a doublet regimen. The benefit was higher when the control arm was an older drug than newer drug for both one-year survival rate (p=.03) and median survival (p=.007).<sup>[4]</sup>

### Are three chemotherapy agents better than two chemotherapy agents for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
Triplet chemotherapy regimens are associated with higher response rate, but no improvement in survival. Last reviewed September 2017	I	[1]
Triplet chemotherapy regimens are associated with greater grade 3 /4 toxicities. Last reviewed September 2017	I	[2]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
Triplet chemotherapy regimens are not recommended, as benefit in response rate does not outweigh extra toxicity. Last reviewed September 2017		A

Delbaldo et al also examined the effectiveness of three-drug combination chemotherapy compared with two-drug combination chemotherapy.<sup>[1]</sup> This study evaluated 4814 patients from 28 RCTs. Adding a third drug to a doublet regimen was associated with a significantly increased response rate (RR) (OR, 0.66; 95%CI, 0.58-0.75; p <.001).<sup>[1]</sup> The absolute benefit was 8%, which corresponds to an increase in tumour RR from 23% (doublet regimen) to 31% (triplet regimen).<sup>[1]</sup> There was no difference in RR whether the doublet regimens contained older or newer (3G) drugs (p=0.33). Adding a third drug to a doublet regimen

did not improve one-year survival (OR, 1.01;95% CI, 0.85-1.21; P=0.88) and there was no significant difference according to the type of control regimens used (older drugs versus newer (3G) drugs) for both one-year survival rate (p =.28) and median survival (p =.36).[1] However, grade 3/4 toxicity was more common in triplet regimens than in doublet regimens with ORs ranging from 1.4 to 2.9,except for neurological, renal, auditory and gastrointestinal toxic effects.[1]

### Are non-platinum doublet chemotherapy regimens as effective as platinum doublet regimens for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with a higher response rate and slightly higher one-year survival than non-platinum doublet chemotherapy. Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with greater risk of anaemia and thrombocytopenia than non-platinum combination therapy. Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
Gemcitabine and paclitaxel improves response ratio without added toxicity, compared with gemcitabine or paclitaxel and carboplatin combinations. Last reviewed September 2017	I	[3]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
Non-platinum 3G doublet chemotherapy is an effective alternative option for patients unsuitable for platinum-based therapy. Last reviewed September 2017		<b>B</b>

D'Addario et al evaluated this question in a meta-analysis of 7633 patients from 37 RCTs between 1983 and 2002.<sup>[1]</sup> Platinum-based therapy was associated with a 62% increase in the odds ratio (OR) for response rate (RR) (OR, 1.62; 95% CI, 1.46–1.8; P <.0001). The one-year overall survival (OS) was increased by 5% with platinum-based regimens (34% versus 29%; OR, 1.21; 95% CI, 1.09 to 1.35; P =.0003).<sup>[1]</sup> However, no statistically significant increase in one-year survival was found when platinum therapies were compared to 3G –based combination regimens (OR, 1.11; 95% CI, 0.96 to 1.28; P = .17).<sup>[1]</sup> The toxicity of platinum-based regimens was significantly higher for hematologic toxicity, nephrotoxicity, and nausea and vomiting, but not for neurotoxicity, febrile neutropenia rate, or toxic death rate.<sup>[1]</sup>

Rajeswaran et al also evaluated this question in a meta-analysis of 4920 patients from 17 RCTs.<sup>[2]</sup> Platinum based doublet regimens were associated with a slightly higher one-year survival (RR = 1.08, 95% CI 1.01–1.16, p = 0.03), a greater response rate (RR = 1.11, 95% CI 1.02–1.21, p = 0.02), but with a higher risk of anaemia, nausea, and neurotoxicity.<sup>[2]</sup> Cisplatin-based doublet regimens improved one-year survival (RR = 1.16, 95% CI 1.06-1.27, p = 0.001), complete response. (RR = 2.29, 95% CI 1.08-4.88, p = 0.03), and partial response (RR = 1.19, 95% CI 1.07-1.32, p = 0.002), but with an increased risk of anaemia, neutropenia, neurotoxicity and nausea.<sup>[2]</sup> Conversely, carboplatin based doublet regimens did not increase one-year survival (RR = 0.95, 95% CI 0.85–1.07, p = 0.43). However, although carboplatin-based doublet regimens were associated with higher risk of anaemia and thrombocytopenia, there was no increased nausea and/or vomiting.<sup>[2]</sup>

Li et al compared the activity, efficacy, and toxicity of gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel in 2186 patients with untreated advanced NSCLC from four RCTs.<sup>[3]</sup> A significant difference in RR favouring gemcitabine plus paclitaxel over carboplatin-based doublets was observed [OR = 1.20; 95% CI 1.02–1.42; P = 0.03], whereas the trend toward an improved one-year OS was not significant (OR = 1.07; 95% CI = 0.91–1.26; P = 0.41).<sup>[3]</sup> An increased risk of grade 3/4 toxicities for patients receiving carboplatin-based chemotherapy was demonstrated.<sup>[3]</sup>

### What is the optimal duration of first-line chemotherapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary and recommendations		
Evidence summary	Level	References
<p>Extending the duration of first-line combination chemotherapy beyond four cycles of chemotherapy, in non-progressive patients, improves progression free survival but not overall survival, and at the expense of increased toxicity and potentially reduced quality of life.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[2], [1]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>First-line combination chemotherapy should in most cases be stopped at disease progression or after four cycles in patients with advanced NSCLC.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		B
✓ Practice point?		
<p>The duration of first-line chemotherapy in a given patient in practice may be based on the benefit being obtained in terms of tumour response, the desire to delay tumour progression and improve or maintain quality of life balanced against treatment toxicity. In practice maximum benefit from first-line chemotherapy has usually been obtained by four cycles of treatment.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		

By convention, many clinical trials evaluating chemotherapy in stage IV NSCLC capped treatment to a maximum of six cycles, often being limited due to toxicity. Efficacy assessments usually occurred after the second or third chemotherapy cycle at six to eight weekly intervals. Although several small randomised controlled trials (RCTs) have been conducted addressing the question of duration of treatment, there is a great deal of heterogeneity in the design of these studies in terms of the treatment regimens used, the scheduling and duration of chemotherapy being explored. Two systematic reviews have attempted to address the optimal duration of chemotherapy<sup>[1][2]</sup>.

The study by Soon et al was designed to determine the effects of extending chemotherapy beyond a standard number of cycles. It evaluated 3,027 patients from 13 RCTs comparing a defined number of cycles with continuation of the same chemotherapy until disease progression, a larger defined number of cycles of identical chemotherapy, RCTs comparing a defined number of cycles of identical initial chemotherapy followed by additional cycles of an alternative chemotherapy.<sup>[1]</sup>

The key findings were that extending chemotherapy appeared to significantly improve progression free survival (PFS; HR0.75; 95% CI: 0.69 -0.81; p < .00001) whereas the effect on overall survival (OS) was modest and less certain (HR, 0.92; 95% CI: 0.86 - 0.99; P < .03).<sup>[1]</sup> Subgroup analysis revealed that the

effects on PFS were greater for trials extending chemotherapy with 3G regimens rather than older regimens ( $P < .003$ ).<sup>[1]</sup> Extending chemotherapy was associated with more frequent adverse events in all trials where it was reported and impaired health related quality of life (QOL) in two of seven trials.<sup>[1]</sup>

The study by Lima et al was designed to determine the effects of continuing first-line chemotherapy. It evaluated 1559 patients from seven RCTs (included in the Soon meta-analysis) comparing different durations of first-line treatment of advanced NSCLC<sup>[2]</sup>. Treatment for more than four cycles was not associated with a decrease in mortality relative to shorter treatment (HR = 0.97; 95% CI = 0.84 - 1.11;  $P = 0.65$ )<sup>[2]</sup>. Patients receiving more chemotherapy had significant longer progression-free survival (HR = .75; 95% CI = 0.60 – 0.85;  $P < 0.0001$ ) than the group with shorter duration of treatment, but there was no difference in response rate (RR) and longer treatment was associated with more severe leucopaenia, although non-haematological toxicities were not significantly increased<sup>[2]</sup>.

The study by Lima et al more closely addressed the question of duration of first line chemotherapy, whereas the study by Soon et al, focused on whether more chemotherapy is better than a fixed amount. It, however, contains a more heterogeneous mix of studies with a greater variety of regimens, including regimens not in use (involving alkylating agents). However, the overall study findings are not changed with the inclusion of these individual studies<sup>[1]</sup>. Both studies agree in the finding that PFS is prolonged with longer chemotherapy however, a consistent improvement in overall survival was not observed. Given the toxicity associated with standard first-line chemotherapy, it appears reasonable to stop after four cycles of treatment. Continuing the same first line treatment beyond this should be individually based and consider the evidence for continuation or switch maintenance therapy discussed in detail in the section below.

### Is chemotherapy with a biologic or targeted therapy superior to chemotherapy alone in unselected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
<p>In carefully selected<sup>^</sup> patients with advanced NSCLC, high dose bevacizumab improves tumour response rate and progression free survival.</p> <p><sup>^</sup>Patients with the following criteria were excluded from the trials: SCC histologic type, brain metastases, clinically significant haemoptysis, tumours invading or abutting major blood vessels, inadequate organ function, ECOG PS of 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[4], [5]
<p>In carefully selected<sup>**</sup> patients with advanced NSCLC, treatment with high dose bevacizumab is associated with an increase in treatment related deaths.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[4]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
<p>High dose bevacizumab (15 mg/kg three-weekly) may be considered in addition to chemotherapy (carboplatin/paclitaxel or cisplatin/gemcitabine) in carefully selected<sup>**</sup> patients with non-squamous cell carcinoma.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		<b>B</b>



Evidence summary	Level	References
<p>The addition of the EGFR TKIs gefitinib or erlotinib to a standard chemotherapy regimen does not improve outcomes (OS, RR or time to progression (TTP)) compared with chemotherapy alone.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	II	[8], [9], [11], [10]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>The first generation EGFR TKIs gefitinib or erlotinib should not be used in unselected patients in combination with standard chemotherapy.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	<b>A</b>

Evidence summary	Level	References
<p>In patients with advanced NSCLC (selected by the presence of EGFR-positive tumour as measured by immunohistochemistry), the addition of cetuximab to chemotherapy increases response rate and improves overall survival. This overall benefit was modest and observed only in the phase III trial using cisplatin/vinorelbine .</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[12], [13]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>In patients with advanced NSCLC whose tumours have been shown to express EGFR by immunohistochemistry, cetuximab may be considered in addition to cisplatin/vinorelbine chemotherapy to improve response rate and overall survival.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	<b>B</b>

Evidence summary	Level	References
<p>In patients with stage IV squamous carcinoma, necitumumab improves overall survival at the cost of increased toxicity when added to cisplatin and gemcitabine.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	II	[16]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>In patients with stage IV squamous carcinoma, necitumumab may be considered in addition to cisplatin and gemcitabine, to improve overall survival.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	<b>B</b>

There have been two phase III and one phase II RCT of chemotherapy +/- bevacizumab as first-line therapy in patients with stage IV NSCLC.<sup>[1][2][3]</sup> The first study, a randomised phase II study by Johnston et al showed promising activity with bevacizumab but found an unexpectedly high incidence of pulmonary haemorrhage in patients with SCC.<sup>[3]</sup> The study by Sandler et al examined carboplatin and paclitaxel +/- bevacizumab, whilst the study by Reck et al examined cisplatin and gemcitabine +/- bevacizumab.<sup>[1][2]</sup> Consequently both subsequent PIII studies excluded patients with the following: SCC histologic type, brain metastases, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG PS of 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, tumours invading or abutting major blood vessels or medically uncontrolled hypertension. The overall safety and efficacy of chemotherapy and bevacizumab has been summarised in a meta-analysis of four trials with 2101 patients by Yang et al.<sup>[4]</sup> Bevacizumab has been studied at high dose (HD: 15 mg/kg) or low dose (LD: 7.5 mg/kg) every three weeks with chemotherapy.

Yang et al found that neither HD or LD bevacizumab improved one-year survival when added to chemotherapy.<sup>[4]</sup> However, the addition of HD bevacizumab increased two-year overall survival (OS) (RR 1.24; 95% CI 1.04 – 1.49) and tumour response rate (RR 1.69; 95% CI 1.21-2.35).<sup>[4]</sup> However in an independent systematic review by Botrel et al, although an OS benefit was observed with HD bevacizumab (HR 0.89, 95% CI 0.8 – 1.0,  $p = 0.04$ ), there was moderate statistical heterogeneity ( $\text{Chi}^2 = 5.09$ , 3df,  $p = 0.17$ ;  $I^2 = 41\%$ ), making this finding less certain. Progression free survival (PFS) was improved with both LD bevacizumab (HR 0.76; 95% CI 0.64-0.90) and HD bevacizumab (HR 0.73; 95% CI 0.65-0.81).<sup>[4][5]</sup> However, HD bevacizumab was associated with an increase in treatment related deaths (RR 2.07, 95% CI 1.19-3.59). Patients treated with HD bevacizumab experienced more hypertension, headaches, haemoptysis, neutropaenia and rash than patients on chemotherapy alone.<sup>[4]</sup> In the phase III trials bevacizumab was continued if tolerated until disease progression.

In the 2nd line setting, Garon et al found that ramucirumab + docetaxel improved overall survival compared to docetaxel + placebo in patients with stage IV NSCLC.<sup>[6]</sup> However, only 14-15% of patients in this study had previously received bevacizumab, limiting the applicability of the results.

With regard to the small molecule TKIs, Scagliotti et al reported the outcomes of their phase III RCT evaluating the efficacy and safety of sorafenib, in combination with carboplatin and paclitaxel in chemotherapy-naïve patients.<sup>[7]</sup> The study was terminated after the interim analysis concluded that the study was highly unlikely to meet its primary end point for OS. A pre-specified exploratory analysis revealed that patients with squamous cell histology had greater mortality in arm A than in arm B (HR 1.85; 95% CI 1.22 to 2.81).

#### Chemotherapy and anti-EGFR TKIs

Following the discovery of the first generation EGFR TKIs gefitinib and erlotinib, four first-line placebo controlled RCTS were undertaken, evaluating the efficacy of the addition of these agents to two commonly used chemotherapy regimens (carboplatin/paclitaxel and cisplatin/gemcitabine).<sup>[8][9][10][11]</sup> In all four trials the addition of the EGFR TKIs, gefitinib or erlotinib to a standard chemotherapy regimen did not improve outcomes (OS, RR or time to progression (TTP) compared with chemotherapy alone.

#### Chemotherapy and anti-EGFR with the Mab cetuximab

The first monoclonal antibody to EGFR to enter the clinic was cetuximab. Two meta-analyses have summarised the evidence for the addition of cetuximab to standard chemotherapy, from four RCTS with 2018 patients with advanced NSCLC (selected by the presence of EGFR-positive tumor as measured by immunohistochemistry (IHC), two of which were phase III RCTS).<sup>[12][13][14][15]</sup> Both meta-analyses concur in finding that overall survival was improved by the addition of cetuximab to chemotherapy (HR 0.87; 95% CI, 0.79–0.96;  $p = 0.004$ )<sup>[13]</sup> and overall response rate was increased (50% increase (odds ratio (OR) = 1.48; (CI = 1.22–1.80);  $p < 0.0001$ ). PFS whilst improved with the addition of cetuximab to chemotherapy was not significantly better than chemotherapy alone (HR, 0.91; 95% CI, 0.83–1.00;  $p = 0.06$ ).<sup>[12][13]</sup> Of the two Phase III trials, only the Pirker study which added cetuximab to cisplatin/vinorelbine was positive for survival, whilst the Lynch study, which added cetuximab to carboplatin/paclitaxel showed improved RR but not PFS or OS.<sup>[14][15]</sup> The addition of cetuximab was associated with increased grade 3/4 rash and infusion reactions.<sup>[12][13]</sup> In the phase III trials cetuximab was continued if tolerated until disease progression.



## What is the optimal chemotherapy regimen for overall quality of life for patients in the treatment of stage IV inoperable NSCLC?

### ✓ Practice point?

As overall quality of life does not seem to differ across the different chemotherapy regimens, the choice of chemotherapy in an individual patient may involve discussion regarding expected toxicities and the patient's preferences.

Last reviewed September 2017

Many of the aforementioned clinical trials have formally included patient rated QOL evaluation usually as a secondary endpoint. The overall effect of common chemotherapy regimens on health related QOL in NSCLC is probably best summarised in the meta-analysis by Tanvetyanon et al.<sup>[1]</sup> This study identified 14 RCTs from 1998 – 2005 with 6665 patients to determine differences in QOL between the regimens studies. Of these, 13 trials using a validated QOL instrument were included for review. The meta-analysis found QOL reporting/analysis techniques were heterogeneous. Nine RCTs reported the rate of completed baseline assessment and compliance survivors at analysis of greater than 50%, for data synthesis.<sup>[1]</sup> Of these, only one trial found a significant difference in QOL between the comparator arms: paclitaxel plus cisplatin was better than teniposide plus cisplatin. However, teniposide is not used in practice today. Based on this review, it seems unlikely that a major difference exists in the global QOL associated with standard chemotherapy regimens for advanced NSCLC.<sup>[1]</sup> Furthermore, the authors concluded that although the available QOL reporting formats are largely acceptable, a lack of uniformity in analysis and a poor compliance to QOL assessment made between-trial comparisons difficult.<sup>[1]</sup>

A large single RCT of 926 patients (not included in the Tanvetyanon meta-analysis<sup>[1]</sup>) comparing docetaxel and cisplatin (DC) or carboplatin (DCb) with cisplatin /vinorelbine (VC) also examined QOL using the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) and the general EuroQol five-dimensional questionnaire (EQ-5D).<sup>[2]</sup> DC and DCb were superior to VC in the QoL outcomes assessed except for the difference between DC and VC in LCSS "QOL today", which was not significant.<sup>[2]</sup>

There does not appear to be any major difference evident in the global quality of life associated with standard chemotherapy regimens for advanced NSCLC.<sup>[1]</sup>

What is the optimal systemic therapy regimen for patients with poor performance status of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
In patients with poor performance status (PS 2), first-line monotherapy with 3G chemotherapy (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel or docetaxel) may improve survival and/or quality of life.  Last reviewed September 2017	I, II	[3], [4], [5], [6], [7], [2]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
First-line monotherapy with 3G chemotherapy could be offered to selected patients with PS2 for symptom improvement and possible survival gain, who are willing to accept treatment toxicity.  Last reviewed September 2017		<b>B</b>
Evidence summary	Level	References
There is evidence for benefit with erlotinib 150 mg daily as second or third-line therapy in unselected poor performance status patients (PS2 or 3) .  Last reviewed September 2017	II	[8]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
Poor performance status patients having received 1 or 2 lines of prior therapy, may be offered erlotinib 150 mg daily.  Last reviewed September 2017		<b>B</b>
<b>✓ Practice point?</b>		
Decision-making on treatment in poor performance status patients may weigh up benefits against toxicity and patient preferences. Whilst a single agent 3G chemotherapy is an option in unselected patients, patients with known activating EGFR MTs should be considered for first line EGFR TKIs as the magnitude of benefit is greater and toxicity profile more favourable.  Last reviewed September 2017		

Most studies with cytotoxic chemotherapy have been evaluated in “fit” patients, predominantly with PS 0 or 1. Patients with PS 2 are generally considered a poor prognostic group and at higher risk of toxicity, particularly from cytotoxic chemotherapy. Attempts to improve outcomes in this poor performance group population (PS 2) of patients with advanced NSCLC have been challenging with trials focused on the use of less toxic regimens or monotherapy with 3G agents or anti-EGFR TKIs.

Liu et al undertook a systematic review of phase II and II studies to examine the safety and efficacy of EGFR TKI monotherapy versus single-agent chemotherapy using third-generation cytotoxics as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status.<sup>[1]</sup> No

randomised controlled trials (RCTs) were identified. Fifteen single arm phase II studies (1425 patients) were evaluated to determine pooled estimates for RR and safety. The pooled RR (95% CI) to EGFR TKIs for unselected populations was 6% (3–8%), which compares with 9% (6–13%) reported by single-agent 3G chemotherapy trials. By summary comparison only, toxicity profiles were more favourable for the EGFR TKIs than chemotherapy. This study confirms the feasibility of treatment in the poor PS population but does not provide information on the overall benefit of such treatment.

Baggstrom et al reported a meta-analysis of five trials (n =1029 patients) compared 3G single agents with BSC. Four of the trials included a BSC control arm, and one trial included 5-fluorouracil (5FU)/ leucovorin as the control arm.<sup>[2]</sup> Response rates for the 3G agents ranged from 12% to 20%. One-year survival favored the 3G agents over BSC with risk difference of 7% (95% CI: 2% to 12%).<sup>[2]</sup> The number needed to treat for one patient to realise a benefit in the probability of one-year survival was 14.<sup>[2]</sup> These five trials evaluated single agent vinorelbine, paclitaxel, docetaxel and gemcitabine.<sup>[3][4][5][6][7]</sup> The study by Crawford et al of single agent vinorelbine included 50% of patients with low PS, the vinorelbine study by Gridelli et al in patients over 70 included 24% of patients with PS 2, the paclitaxel study by Ranson et al included 15% PS 2 patients, the docetaxel study by Roszkowski et al, included 20% PS 2 patients whilst the gemcitabine study by Anderson et al was mainly in low PS patients.<sup>[3][4][5][6][7]</sup> The study by Anderson et al of gemcitabine versus best supportive care evaluated QOL as its primary endpoint and confirmed better QOL and reduced disease-related symptoms compared with those receiving best supportive care alone, although breathlessness was least well palliated and OS was no different.<sup>[5]</sup> Quality of life was also in favour of paclitaxel, docetaxel and vinorelbine (versus best supportive care) in the respective studies.<sup>[4][6][7]</sup>

In the second-line setting, several of the key RCTs that evaluated the efficacy of EGFR TKIs have included PS 2 or greater patients.<sup>[8][9][10]</sup> Both the placebo controlled trials of gefitinib and erlotinib enrolled > 30 % of patients with PS 2, whilst the study by Kim et al comparing gefitinib to docetaxel included 11% of PS 2 patients. In the BR21 study, analysis of benefit by the PS 2 and 3 subgroups that received erlotinib versus placebo demonstrated a benefit in OS (HR 0.8; 95% CI 0.5-1.1 (PS 2); 0.4-1.3 (PS 3)), which compares with OS HR 0.7 for the overall population. (0.6-0.9).<sup>[8]</sup> Thatcher et al, demonstrated the direction of benefit to be in favour of gefitinib over placebo in the OS analysis by sub-populations (30% of patients with PS2).<sup>[9]</sup> In the small PS2 sub-population in the study by Kim et al comparing gefitinib with docetaxel, the direction of benefit favoured gefitinib but the confidence limits were wide.<sup>[10]</sup> Overall, confident conclusions cannot be made for benefit from gefitinib in unselected PS 2 or more patients. However, given the magnitude of benefit observed with gefitinib in first line patients with activating EGFR gene mutations (GMT+, ,described in the section below)<sup>[11]</sup>, it would be reasonable to expect that EGFR GMT + "selected" patients may still potentially benefit from an EGFR TKI , even if of poor performance status, given the size of the observed benefit and relatively low toxicity.

**What is the optimal systemic therapy regimen for elderly patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC?**

Evidence summary	Level	References
<p>First-line single agent vinorelbine (30 mg/m<sup>2</sup> on days one and eight, Q3 weekly) in patients over 70 years of age improves survival and reduces disease related symptoms.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[1]
<p>In patients over 70 years of age, first line single agent docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> (day one) compared to vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> (days one and eight) every 21 days, improves response rate, progression free survival and disease related symptoms, but not overall survival and is associated with more G3/4 neutropaenia.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[2]
<p>In patients over 65 years of age, gemcitabine doublet chemotherapy improves response rate compared with single agent 3G chemotherapy, but does not improve survival and is associated with greater thrombocytopaenia.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[4]
<p>In patients over 70 years of age, first-line carboplatin/weekly paclitaxel combination improves survival compared with 3G monotherapy (weekly vinorelbine or gemcitabine) but, is associated with more neutropaenia.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[5]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>Suitably fit patients over 65 years of age, can be offered first-line mono-chemotherapy with a 3G single agent (vinorelbine (25-30 mg/ m<sup>2</sup> day one, eight Q3 weekly), docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup> day one, Q3 weekly) or gemcitabine (1150 mg/m<sup>2</sup> days one and eight, Q3 weekly).</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<b>B</b>
+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>In elderly patients, first-line gemcitabine doublet chemotherapy is not recommended.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<b>B</b>
+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>In fit elderly patients, first-line carboplatin/weekly paclitaxel may be offered instead of 3G monotherapy, but at the expense of greater neutropaenia.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<b>B</b>

The age criterion for designation of “elderly” has varied somewhat across NSCLC studies with the elderly groups commonly defined as those patients either 65 or 70 years of age or older. Several randomised

controlled trials (RCTs) have been conducted within this subgroup. As a group elderly patients are considered at higher risk of treatment related toxicity, due to possible age physiologic effects on drug handling and high proportion of co-morbidities. Gridelli et al first reported findings to indicate benefit from monotherapy with vinorelbine in patients over 70, with improvement seen in OS 0.65 (95% CI = 0.45–0.93) and fewer reported lung cancer related symptoms in a RCT of 161 patients<sup>[11]</sup> Kudoh et al, subsequently compared docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> (day one) to vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> (days one and eight) every 21 days for four cycles, in a RCT of 182 Japanese patients over 70 years of age.<sup>[12]</sup> There was no statistical difference in the primary endpoint of median OS with docetaxel versus vinorelbine (14.3 months versus 9.9 months; HR 0.780; 95% CI 0.561 - 1.085; P = 0.138).<sup>[12]</sup> However, median PFS (5.5 months versus 3.1 months; P = 0.001), RR (22.7% versus 9.9%; P = 0.019) and disease-related symptoms favoured docetaxel over vinorelbine (odds ratio, 1.86; 95% CI, 1.09 - 3.20). Docetaxel was associated with more grade 3/4 neutropaenia (82.9% for docetaxel; 69.2% for vinorelbine; P = 0.031).<sup>[12]</sup>

Hainsworth et al, randomised 350 patients over 65 years of age to first line single-agent weekly docetaxel versus the combination of docetaxel and gemcitabine.<sup>[13]</sup> There was no difference in OS with the combination treatment compared with single agent weekly docetaxel.<sup>[13]</sup> Russo et al reported a literature-based meta-analysis of RCTs that compared a gemcitabine based doublet regimen with a 3G single agent in elderly patients (> 65).<sup>[14]</sup> This meta-analysis included the study by Hainsworth et al. Four trials evaluating 1436 patients were included in the meta-analysis. A significant difference in RR was seen favouring gemcitabine doublet therapy over single 3G agents (OR 0.65; 95% CI 0.51-0.82, p < .001), whereas one-year survival rate was not significantly different (OR, 0.78; 95% CI, 0.57-1.06, P = 0.169). Only Grade 3 thrombocytopenia was greater with combination therapy (OR, 1.76; 95% CI, 1.12-2.76, P= 0.014).

More recently, Quoix et al reported findings from a RCT of that compared a carboplatin and paclitaxel doublet chemotherapy regimen with 3G monotherapy in 451 elderly patients (age 70-89) with advanced NSCLC.<sup>[15]</sup> Patients were treated with carboplatin AUC 6 on day one and 90 mg/m<sup>2</sup> paclitaxel on days 1, 8, and 15 Q4 weekly or 3G monotherapy with either 25 mg/m<sup>2</sup> vinorelbine on days one and eight or 1150 mg/m<sup>2</sup> gemcitabine on days one and eight, Q3 weekly.<sup>[15]</sup> Overall survival was in favour of the combination (median 10.3 months for doublet chemotherapy versus 6.2 months for 3G monotherapy (HR 0.64, 95% CI 0.52–0.78; p<0.0001)).<sup>[15]</sup> Toxicity was more frequent in the doublet chemotherapy group than in the monotherapy group (neutropaenia (48.4% vs 12.4%); asthenia (10.3% versus 5.8%))<sup>[15]</sup>

### What is the optimal systemic therapy regimen in selected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

- currently being updated

---

#### **Passiglia F et al., 2020 [50].**

*Italian Association of Medical Oncology (AIOM)*

Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines.

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Evidence-based guideline for the management of lung tumors.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (PubMed), Embase-databases and Cochrane-Library, up to September 2019.
- Update von Facchinetti F et al., 2019 [11]

#### LoE/GoR

- GRADE

The global quality of evidence was defined as follow:

- High (high grade of confidence in the study results): high probability that the estimated effect is similar to the true effect.
- Moderate (moderate grade of confidence in the study results): moderate probability that the estimated effect is similar to the true effect, but limited possibility that it is substantially different.
- Low (low grade of confidence in the study results): limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with high possibility that it is substantially different
- Very low (very low grade of confidence in the study results): very limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with very high possibility that it is substantially different.

Strength of recommendation The strength of clinical recommendations is graduated on four levels according to their clinical relevance, considering the benefit/risk outcomes ratio, the quality of evidence and other additional variables (equity, acceptability, feasibility, and patients' preference):

- Strong for: The intervention should be considered as the treatment of choice (benefits are higher than risks)
- Conditional for: The intervention may be considered as treatment of choice (not sure that benefits are higher than risks)
- Conditional against: The intervention should not be considered as treatment of choice, except for selected cases after discussion with the patient (not sure that benefits are higher than risks)

## Recommendations

**Table 1**  
Clinical Recommendations for the Treatment of oncogene-addicted advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strength of recommendation
Low	For patients with metastatic NSCLC harboring “classic” (exon 19 deletions, L858R) <i>EGFR</i> mutations, first-line therapy with osimertinib should be considered as treatment of choice, compared to first-generation <i>EGFR</i> inhibitors (gefitinib, erlotinib).	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring “classic” (exon 19 deletions, L858R) <i>EGFR</i> mutations, first-line therapy with an <i>EGFR</i> inhibitor (gefitinib, erlotinib, afatinib) should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy.	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>EGFR</i> mutations, who experienced radiological progression to first/second generation <i>EGFR</i> inhibitors (gefitinib, erlotinib or afatinib), and had T790M mutation (detected through liquid or tumor biopsy), osimertinib should be considered as treatment of choice (compared to chemotherapy).	Strong for
Moderate	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ALK</i> rearrangements, first-line therapy with alectinib should be considered as treatment of choice compared to crizotinib.	Strong for
Moderate	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ALK</i> rearrangements, first-line therapy with crizotinib or ceritinib should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy.	Strong for
Low	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ALK</i> rearrangements, who experienced radiological progression to crizotinib, second-line therapy with ceritinib or alectinib should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy.	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ROS1</i> rearrangements, first-line therapy with crizotinib should be considered as treatment of choice.	Strong for

**Table 2**  
Clinical Recommendations for the Treatment of non oncogene-addicted advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strength of recommendation
Moderate	For patients with <i>EGFR/ALK</i> wild-type, advanced NSCLC and PD-L1 TPS $\geq 50\%$ , first-line therapy with Pembrolizumab should be considered as treatment of choice	Strong for
Low	For patients with advanced, non-squamous NSCLC who completed 4–6 cycles of first-line chemotherapy with platinum-pemetrexed and experienced partial response or stable disease, maintenance therapy with single agent pemetrexed until disease progression or unacceptable toxicities could be considered as a treatment option.	Conditional for
Moderate	For patients with advanced NSCLC who experienced disease progression after first-line chemotherapy, immunotherapy with nivolumab, or atezolizumab, or pembrolizumab (PD-L1 TPS $\geq 1\%$ ), should be considered as a treatment of choice	Strong for
Very low	For patients with advanced lung adenocarcinoma who experienced disease progression after first-line chemotherapy, the combination of nintedanib plus docetaxel could be considered as a treatment option.	Conditional for

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 05 of 12, May 2021)  
am 03.05.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
2	[mh "Lung Neoplasms"] AND [mh "Neoplasm Metastasis"]
3	#1 OR #2
4	(((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung) OR pulmon*):ti,ab,kw
5	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
6	(advanced OR metastat* OR metastas* OR recurren* OR relaps*):ti,ab,kw
7	#4 AND #5 AND #6
8	nsclc*:ti,ab,kw
9	#3 OR #7 OR #8
10	#9 with Cochrane Library publication date from May 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 03.05.2021

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[majr]
2	(((non[tiab]) AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab] AND lung[tiab]
3	((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (((advanced[tiab]) OR metastat*[tiab]) OR metastas*[tiab]) OR recurren*[tiab]) or relaps*[tiab])
6	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome



#	Suchfrage
	measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
8	((#7) AND ("2016/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 03.05.2021

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
2	Lung Neoplasms/therapy/drug therapy
3	Medical Oncology/methods/standards
4	(((non[tiab] AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
5	((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]) OR malignan*[tiab]
6	lung[ti] AND #5
7	(#4 AND #5) OR #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(((#9) AND ("2016/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## 5 Referenzen

1. **Addeo A, Banna GL, Metro G, Di Maio M.** Chemotherapy in combination with immune checkpoint inhibitors for the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and literature-based meta-analysis. *Front Oncol* 2019;9:264.
2. **Australian Government Cancer Council Australia.** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer [online]. 01.2021. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2017. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung\\_cancer/Treatment/Non\\_small-cell/Summary\\_of\\_recommendations&printable=yes](http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes).
3. **Breadner D, Blanchette P, Shanmuganathan S, Boldt RG, Raphael J.** Efficacy and safety of ALK inhibitors in ALK-rearranged non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2020;144:57-63.
4. **Cao R, Ma JT, Zhang SL, Sun L, Liu Y, Zhang XY, et al.** Rational application of the first-line chemotherapy and immune checkpoint inhibitors in advanced nonsmall cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Med* 2019;8(11):5033-5046.
5. **Chen JH, Yang JL, Chou CY, Wang JY, Hung CC.** Indirect comparison of efficacy and safety between immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Sci Rep* 2018;8(1):9686.
6. **Chen R, Hou X, Yang L, Zhao D.** Comparative efficacy and safety of first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Thorac Cancer* 2019;10(4):607-623.
7. **Chen S, Hu B, Li H.** A meta-analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 2018;11:7691-7697.
8. **Chen Y, Zhou Y, Tang L, Peng X, Jiang H, Wang G, et al.** Immune-checkpoint inhibitors as the first line treatment of advanced Non-Small Cell Lung Cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer* 2019;10(25):6261-6268.
9. **Dafni U, Tsourti Z, Vervita K, Peters S.** Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. a systematic review and network meta-analysis. *Lung Cancer* 2019;134:127-140.
10. **Elliott J, Bai Z, Hsieh SC, Kelly SE, Chen L, Skidmore B, et al.** ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(2):e0229179.
11. **Facchinetti F, Pilotto S, Metro G, Baldini E, Bertolaccini L, Cappuzzo F, et al.** Treatment of metastatic non-small cell lung cancer: 2018 guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Tumori* 2019;105(5\_suppl):3-14.
12. **Fan J, Fong T, Xia Z, Zhang J, Luo P.** The efficacy and safety of ALK inhibitors in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer: a network meta-analysis. *Cancer Med* 2018;7(10):4993-5005.

13. **Fan J, Xia Z, Zhang X, Chen Y, Qian R, Liu S, et al.** The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2018;11:1105-1115.
14. **Ferrara R, Imbimbo M, Malouf R, Paget-Bailly S, Calais F, Marchal C, et al.** Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(4):Cd013257. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013257.pub3>.
15. **Frederickson AM, Arndorfer S, Zhang I, Lorenzi M, Insinga R, Arunachalam A, et al.** Pembrolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Immunotherapy* 2019;11(5):407-428.
16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); letzte Änderung in Kraft getreten am 01. August 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/>.
17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Entrectinib (ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 02.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4714/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Entrectinib\\_D-558.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4714/2021-02-18_AM-RL-XII_Entrectinib_D-558.pdf)
18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Februar 2018 - Ceritinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-304/2018-02-01\\_Geltende-Fassung\\_Ceritinib\\_nAWG\\_D-296.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-304/2018-02-01_Geltende-Fassung_Ceritinib_nAWG_D-296.pdf).
19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. September 2016 - Ramucirumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-222/2016-09-01\\_Geltende-Fassung\\_Ramucirumab\\_nAWG\\_D-217.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-222/2016-09-01_Geltende-Fassung_Ramucirumab_nAWG_D-217.pdf).
20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. April 2019 - Durvalumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-405/2019-04-04\\_Geltende-Fassung\\_Durvalumab\\_D-402.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-405/2019-04-04_Geltende-Fassung_Durvalumab_D-402.pdf).

21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Februar 2016 - Nivolumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-186/2016-02-04\\_Geltende-Fassung\\_Nivolumab\\_nAWG\\_D-184.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-186/2016-02-04_Geltende-Fassung_Nivolumab_nAWG_D-184.pdf).
22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Crizotinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-248/2016-12-15\\_Geltende-Fassung\\_Crizotinib\\_A-Bfr\\_D-240.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-248/2016-12-15_Geltende-Fassung_Crizotinib_A-Bfr_D-240.pdf).
23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Oktober 2020 - Brigatinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2020. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-547/2020-10-15\\_Geltende-Fassung\\_Brigatinib\\_D-542.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-547/2020-10-15_Geltende-Fassung_Brigatinib_D-542.pdf).
24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv, Erstlinie) [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-209/2016-06-16\\_Geltende-Fassung\\_Crizotinib\\_nAWG\\_D-205.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-209/2016-06-16_Geltende-Fassung_Crizotinib_nAWG_D-205.pdf).
25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2017 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-262/2017-03-16\\_Geltende-Fassung\\_Crizotinib\\_nAWG\\_D-261.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-262/2017-03-16_Geltende-Fassung_Crizotinib_nAWG_D-261.pdf).
26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. Juni 2015 - Nintedanib [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-155/2015-06-18\\_Geltende-Fassung\\_Nintedanib\\_D-147.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-155/2015-06-18_Geltende-Fassung_Nintedanib_D-147.pdf).
27. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 - Nivolumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 04.05.2021].

URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-232/2016-10-20\\_Geltende-Fassung\\_Nivolumab\\_nAWG\\_D-231.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-232/2016-10-20_Geltende-Fassung_Nivolumab_nAWG_D-231.pdf).

28. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juni 2018 - Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-339/2018-06-21\\_Geltende-Fassung\\_Alectinib-nAWG\\_D-326.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-339/2018-06-21_Geltende-Fassung_Alectinib-nAWG_D-326.pdf).
29. **Griesinger F, Korol EE, Kayaniyil S, Varol N, Ebner T, Goring SM**. Efficacy and safety of first-line carboplatin-versus cisplatin-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Lung Cancer* 2019;135:196-204.
30. **Han S, Hong Y, Liu T, Wu N, Ye Z**. The efficacy and safety of paclitaxel and carboplatin with versus without bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(18):14619-14629.
31. **Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Jr., Brahmer J, Ellis PM, et al**. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35(30):3484-3515.
32. **Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S, Jr., Brahmer JR, Ellis PM, et al**. Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39(9):1040-1091.
33. **Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, Baker S, Jr., Brahmer J, Ellis PM, et al**. Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer without driver alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(14):1608-1632.
34. **Kassem L, Shohdy KS, Lasheen S, Abdel-Rahman O, Ali A, Abdel-Malek RR**. Safety issues with the ALK inhibitors in the treatment of NSCLC: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;134:56-64.
35. **Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Liang Y, Li R, et al**. Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(33):e11936.
36. **Kim R, Keam B, Hahn S, Ock CY, Kim M, Kim TM, et al**. First-line pembrolizumab versus pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2019;20(5):331-338.e334.
37. **Lee YC, Hsieh CC, Lee YL, Li CY**. Which should be used first for ALK-Positive non-small-cell lung cancer: chemotherapy or targeted therapy? a meta-analysis of five randomized trials. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(2).
38. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))**. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des

- Lungenkarzinoms, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL\\_Lungenkarzinom\\_Leitlinienreport\\_1.0.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_1.0.pdf).
39. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion [online]. AWMF-Registernummer 020-007. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf).
40. **Li J, Yuan Z, Wang Q, Fan W, Zhang G.** Meta-analysis of overall incidence and risk of ALK inhibitors-induced liver toxicities in advanced non-small-cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(1):e13726.
41. **Li L, Xu F, Chen Y, Ren X, Liu Y, Chen Y, et al.** Indirect comparison between immunotherapy alone and immunotherapy plus chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *BMJ Open* 2020;10(11):e034010.
42. **Liang J, Li M, Sui Q, Hu Z, Bian Y, Huang Y, et al.** Compare the efficacy and safety of programmed cell death-1 (PD-1) and programmed cell death ligand-1 (PD-L1) inhibitors for advanced non-small cell lung cancer: a Bayesian analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2020;9(4):1302-1323.
43. **Liu B, Yuan M, Sun Y, Cheng Z, Zhang Z, Hou S, et al.** Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(10):9480-9488.
44. **Liu J, Li C, Seery S, Yu J, Meng X.** Identifying optimal first-line interventions for advanced non-small cell lung carcinoma according to PD-L1 expression: a systematic review and network meta-analysis. *Oncoimmunology* 2020;9(1):1746112.
45. **Liu T, Ding S, Dang J, Wang H, Chen J, Li G.** First-line immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK): a systematic review and network meta-analysis. *J Thorac Dis* 2019;11(7):2899-2912.
46. **Liu Y, Zhou S, Du Y, Sun L, Jiang H, Zhang B, et al.** Efficacy and safety of programmed death 1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:4619-4630.
47. **Luo W, Wang Z, Tian P, Li W.** Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144(10):1851-1859.

48. **National Cancer Control Programme Guideline Development Group (GDG).** Diagnosis, staging and treatment of patients with Lung Cancer [online]. 01.11.2017. Dublin (IRE): Department of Health; 2017. [Zugriff: 04.05.2021]. (National Clinical Guideline; Band 16). URL: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/lung-cancer/nccp-lung-guideline-full.pdf>.
49. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. 03.2019. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 04.05.2021]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>.
50. **Passiglia F, Pilotto S, Facchinetti F, Bertolaccini L, Del Re M, Ferrara R, et al.** Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;146:102858.
51. **Peng TR, Wu TW.** Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Thorac Cancer* 2019;10(5):1176-1181.
52. **Petrelli F, Lazzari C, Ardito R, Borgonovo K, Bulotta A, Conti B, et al.** Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: A systematic review and pooled analysis of 21 studies. *PLoS One* 2018;13(7):e0201425.
53. **Shao J, Wang C, Ren P, Jiang Y, Tian P, Li W.** Treatment- and immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors in advanced lung cancer. *Biosci Rep* 2020;40(5).
54. **Tian W, Zhang P, Yuan Y, Deng XH, Yue R, Ge XZ.** Efficacy and safety of ceritinib in anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2020;45(4):743-754.
55. **Tun AM, Thein KZ, Thein WL, Guevara E.** Checkpoint inhibitors plus chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Future Sci OA* 2019;5(9):Fso421.
56. **Vasconcellos VF, Marta GN, da Silva EMK, Gois AFT, de Castria TB, Riera R.** Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(1):Cd009256. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009256.pub3>.
57. **Wan N, Ji B, Li J, Jiang J, Yang C, Zhang T, et al.** A pooled meta-analysis of PD-1/L1 inhibitors incorporation therapy for advanced non-small cell lung cancer. *Oncotargets Ther* 2019;12:4955-4973.
58. **Wang C, Qiao W, Jiang Y, Zhu M, Shao J, Wang T, et al.** The landscape of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol* 2020;235(5):4913-4927.

59. **Wang DD, Shaver LG, Shi FY, Wei JJ, Qin TZ, Wang SZ, et al.** Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immunotherapies for non-small cell lung cancer: a network meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(7):2866-2884.
60. **Yang Y, Luo H, Zheng XL, Ge H.** The optimal immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol* 2021;23(6):1117-1127.
61. **Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH, Wang WJ, Xiang RL.** Effect of alectinib versus crizotinib on progression-free survival, central nervous system efficacy and adverse events in ALK-positive non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2020;9(4):1782-1796.
62. **Zhao S, Gao F, Zhang Y, Zhang Z, Zhang L.** Bevacizumab in combination with different platinum-based doublets in the first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: A network meta-analysis. *Int J Cancer* 2018;142(8):1676-1688.
63. **Zhao X, Feng Z, Wang G, Pang H, Wang M.** Ceritinib alone for crizotinib-naive versus crizotinib-pretreated for management of anaplastic lymphoma kinase-rearrangement non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Clin Lung Cancer* 2018;19(6):e945-e956.
64. **Zhou Y, Lin Z, Zhang X, Chen C, Zhao H, Hong S, et al.** First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):120.



## Anhang

Level	Intervention	Diagnosis	Prognosis	Aetiology	Screening
I	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies
II	A randomised controlled trial	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among consecutive patients with a defined clinical presentation	A prospective cohort study	A prospective cohort study	A randomised controlled trial
III-1	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among non-consecutive patients with a defined clinical presentation	All or none	All or none	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)
III-2	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-randomised, experimental trial</li> <li>• Cohort study</li> <li>• Case-control study</li> <li>• Interrupted time series with a control group</li> </ul>	A comparison with reference standard that does not meet the criteria required for Level II and III-1 evidence	Analysis of prognostic factors amongst untreated control patients in a randomised controlled trial	A retrospective cohort study	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-randomised, experimental trial</li> <li>• Cohort study</li> <li>• Case-control study</li> </ul>
III-3	A comparative study without concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historical control study</li> <li>• Two or more single arm study</li> <li>• Interrupted time series without a parallel control group</li> </ul>	Diagnostic case-control study	A retrospective cohort study	A case-control study	A comparative study without concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historical control study</li> <li>• Two or more single arm study</li> </ul>
IV	Case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes	Study of diagnostic yield (no reference standard)	Case series, or cohort study of patients at different stages of disease	A cross-sectional study	Case series

Abbildung 1: NHMRC Evidence Hierarchy (Australian Government Cancer Council Australia)

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-135**

**Kontaktdaten**

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Zusammenfassung

Standard in der Behandlung von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, ist die Therapie mit

- Alectinib oder
- Brigatinib

Fragestellung

Der Stand des Wissens hat sich seit unserer letzten Stellungnahme zu ALK+ Neoplasien vom 26. Januar 2021 nicht grundlegend geändert.

Stand des Wissens

1994 wurde die erste pathogenetisch relevante Fusion des Gens der Anaplastischen Lymphomkinase (ALK) mit einem anderen Gen (Nukleophosmin, NPM) beim anaplastischen großzelligen Non-Hodgkin Lymphom beschrieben [1]. Danach wurde *ALK*-Aberrationen bei verschiedenen soliden Neoplasien gefunden [2-5]. *ALK*-Genfusionen mit verschiedenen anderen Genabschnitten führen letztlich zu einer funktionellen Veränderung des *ALK*-Gens und zur Bildung eines sog. Fusionsproteins, welches die Kinasedomäne des

<p><b>Kontakt Daten</b></p> <p>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)</p> <p>Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO)</p> <p>Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden</p>
<p>ALK-Proteins beinhaltet. Letztere ist durch das so veränderte Protein dauerhaft aktiv und stellt einen onkogenen Treiber dar. Es sind sehr unterschiedliche Fusionspartner mit dem ALK-Gen beschrieben worden. Die häufigste Variante ist die Fusion EML4-ALK, darüber hinaus existieren teils krankheitsspezifisch andere Fusionsvarianten.</p> <p>Bei 4-5% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement (Gentranslokation oder -inversion) mit Beteiligung des <i>ALK</i> Gens nachweisbar [6, 7]. Häufigster Translokationspartner ist <i>EML4</i>. Diese erworbene genetische Veränderung führt zur Überexpression von ALK (Anaplastische Lymphom-Kinase). ALK ist eine Tyrosinkinase, die im normalen Lungengewebe nicht aktiv ist. Durch die ständige ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen. Der Nachweis von ALK Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom, jüngerem Lebensalter und dem fehlenden Nachweis anderer, zielgerichtet therapiebarer Marker.</p> <p>Für die Erstlinientherapie von Patient*innen mit aktivierenden <i>ALK</i>-Translokationen stehen 4 zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Verfügung.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Alectinib führte im direkten Vergleich gegenüber Crizotinib zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,50), auch mit einer signifikanten Reduktion des Auftretens von ZNS-Metastasen [8]. Die Überlebenszeit ist bei allerdings noch nicht finalen Daten gegenüber Crizotinib-Arm signifikant verlängert (HR 0,67, 95% CI 0,46-0,98, p=0,0376).</li><li>- Brigatinib führte in der ALTA-L1-Studie gegenüber Crizotinib zu einer signifikanten Erhöhung der Remissionsrate und zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,48 [9]. Brigatinib führte in der Gesamtpopulation nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei allerdings noch nicht finalen Daten.</li><li>- Crizotinib führte gegenüber einer Platin- und Pemetrexed-haltigen Chemotherapie zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,45; Median 3,9 Monate), zu einer Steigerung der Remissionsrate, zur Reduktion krankheitsassoziierter Symptome, zur Verbesserung der Lebensqualität und zu geringeren Nebenwirkungen [10]. Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht</li></ul>

<p><b>Kontakt Daten</b></p> <p>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)</p> <p>Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO)</p> <p>Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden</p>
<p>verlängert, allerdings werden die Daten durch eine hohe Switching- (Crossover-) Rate beeinflusst.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Ceritinib führte gegenüber Platin-basierter Chemotherapie zu einer Erhöhung der Remissionsrate und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,55; Median 8 Monate) [11]. Der Einfluss von Ceritinib auf die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist statistisch nicht signifikant (<math>p=0,056</math>), allerdings werden die Daten durch eine hohe Switching- (Crossover-) Rate beeinflusst.</li><li>- Lorlatinib wurde in der CROWN Phase III Studie gegenüber Crizotinib in der Erstlinientherapie geprüft und war hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens signifikant überlegen (HR 0,28). Hinsichtlich der Progression im ZNS wies Lorlatinib eine HR von 0.07 (<math>p&lt;0,001</math>) auf [12]. Lorlatinib ist derzeit in der EU nur für die Zweitlinientherapie nach Crizotinib zugelassen.</li></ul> <p>Ein aktueller Algorithmus für die molekular stratifizierte Therapie beim NSCLC einschl. der ALK+ NSCLC ist in Abbildung 1 dargestellt:</p> <p><b>Abbildung 1: Algorithmus für die molekular stratifizierte Therapie in fortgeschrittenen Stadien</b></p>

**Kontaktdaten**

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

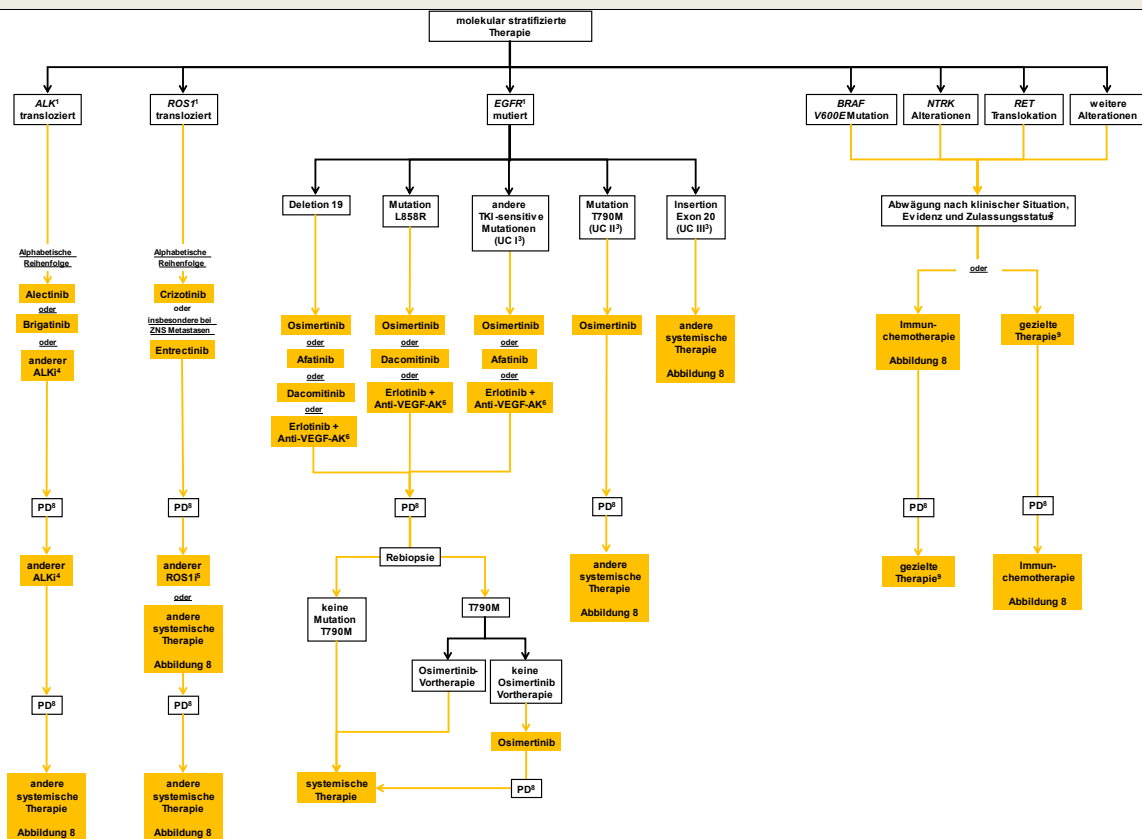
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden



Legende: <sup>1</sup>ALK – Anaplastic Lymphoma Kinase; ROS1 – Tyrosinproteinkinase ROS; EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; BRAF V600E – andere BRAF Punktmutationen sind nicht eingeschlossen; c-MET Exon Alterationen – c-MET 14 Skipping Mutation oder MET Amplifikation; NTRK Alterationen – Genfusionen unter Beteiligung der NTRK-Gene (NTRK1, NTRK2, NTRK3); RET Alterationen – Genfusionen unter Beteiligung von RET; weitere Alterationen: z. B. KRAS Mutationen, HER2 Amplifikationen u. a.; <sup>3</sup>UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21; UCII – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen; UC III – Exon 20 Insertionen; <sup>4</sup>ALKi – ALK-Inhibitor: Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Lorlatinib, siehe Lungenkarzinom Zulassungsstatus; <sup>5</sup>ROSi – ROS1-Inhibitor: Ceritinib, Crizotinib, Cabozantinib, Lorlatinib siehe Lungenkarzinom Zulassungsstatus; <sup>6</sup>EGFR-TKI – Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab bzw.

#### Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

#### Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden

Ramucirumab, Osimertinib; <sup>7</sup>Dabrafenib/Trametinib kann in der Erst- oder der Zweitlinientherapie eingesetzt werden, siehe Lungenkarzinom Zulassungsstatus; <sup>8</sup>CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; <sup>9</sup> BRAF V600E – BRAF V600E Mutation; <sup>11</sup> cMET - BRAF jeweils in Abhängigkeit von der Zulassung; Larotrectinib ist von der EMA zugelassen bei NTRK-Genfusionen, wenn keine anderen, zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, siehe Lungenkarzinom Zulassungsstatus; <sup>11</sup> siehe Lungenkarzinom Zulassungsstatus;

Nach aktueller Datenlage sind in der Erstlinientherapie Alectinib oder Brigatinib als Standard etabliert, da hier die besten Überlebensdaten vorliegen, siehe Abbildung 1. Crizotinib oder Ceritinib als Erstlinientherapie sind hier unterlegen und nicht mehr primär einzusetzen. Brigatinib kann als Alternative zu Alectinib gesehen werden, einen direkten Vergleich gibt es aktuell nicht, Studien hierzu laufen.

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung „erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Nein, zum jetzigen Zeitpunkt nicht.

#### Referenzen

1. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB et al.: Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. Science 263:1281-1284, 1994. DOI: [10.1126/science.8122112](https://doi.org/10.1126/science.8122112)
2. Holla VR, Elamin YY, Bailey AM et al.: ALK: a tyrosine kinase target for cancer therapy. Cold Spring Harb Mol Case Stud 3:a001115, 2017. DOI: [10.1101/mcs.a001115](https://doi.org/10.1101/mcs.a001115)
3. Cao Z, Gao Q, Fu M et al.: Anaplastic lymphoma kinase fusions: Roles in cancer and therapeutic perspectives. Oncol Lett 17:2020-2030, 2019. DOI: [10.3892/ol.2018.9856](https://doi.org/10.3892/ol.2018.9856)

#### Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

#### Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden

4. Mano H: ALKoma: a cancer subtype with a shared target. *Cancer Discov* 2:495-502, 2012. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-12-0009](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0009)
5. Aisner DL, Nguyen TT, Paskulin DD et al.: ROS1 and ALK fusions in colorectal cancer, with evidence of intratumoral heterogeneity for molecular drivers. *Mol Cancer Res* 12:111-118, 2014. DOI: [10.1158/1541-7786.MCR-13-0479-T](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-13-0479-T)
6. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juni 2021. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
7. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
8. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM et al.: Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* Aug 31, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.04.478](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.478)
9. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al.: Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 379:2027-2039, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1810171](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171)
10. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al.: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 371:2167-2177, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1408440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440)
11. Soria JC, Tan TSW, Chiari R et al.: First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 389:917-929, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X)
12. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F et al.: First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 383:2018-2029, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2027187](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187)