

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Lorlatinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Oktober 2019
von 11:00 Uhr bis 11:46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Killer
Herr Krause

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

Frau Dr. Brinkmann
Herr Dr. Moran
Frau Schmitter
Frau Wohlleben

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma GmbH:**

Frau Dr. Bender
Herr Dr. Koehler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Ackermann
Herr Dr. Granold

Angemeldeter Teilnehmer der **AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO):**

Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldeter Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr PD Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP):**

Herr Dr. Frost

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zum frühen Nutzenbewertungsverfahren Lorlatinib zur Behandlung des ALK-positiven NSCLC. Wir haben heute eine mündliche Anhörung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG vom 29. August 2019. Zu dieser Dossierbewertung hat zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Pfizer Pharma GmbH, eine Stellungnahme abgegeben, zudem die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann die DGHO gemeinsam mit der AIO, außerdem die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, ferner Lilly Deutschland GmbH, Roche Pharma AG, Takeda GmbH sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Wie üblich, muss ich die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen und deshalb die Teilnehmer entsprechend einzeln aufgerufen und registriert werden müssen. Ich bitte zugleich darum, in der folgenden Anhörung dann jeweils Mikrofon zu benutzen, wenn Sie sich zu Wort melden, und Ihren Namen und die entsendende Fachgesellschaft oder das Unternehmen zu nennen. Für die Firma Pfizer GmbH müssten Frau Dr. Brinkmann, Herr Dr. Moran, Frau Schmitter und Frau Wohlleben da sein – jawohl –, dann Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Spehn für die AkdÄ – sie sind auch da –, Herr Privatdozent Dr. Eberhardt für die AIO – jawohl – und Herr Professor Wörmann für die DGHO – jawohl. Herr Dr. Frost ist noch nicht da. Ferner müssten Herr Killer und Herr Krause für Lilly da sein, dann Frau Dr. Bender für Roche – Herr Dr. Koehler ist entschuldigt –, dann Herr Ackermann und Herr Dr. Granold für Takeda sowie Herr Dr. Rasch für den vfa. Wenn ich es richtig gesehen habe, sind alle, die hinten sitzen, aufgerufen.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht zu den wesentlichen Punkten der Dossierbewertung vom 29. August 2019 Stellung zu nehmen und die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte noch einmal in den Fokus zu rücken. Mich würde an der Stelle vom pharmazeutischen Unternehmer interessieren, ob weitere Studien neben den von der EMA geforderten Studien geplant sind, um langfristige Effekte der Behandlung beurteilen zu können, und wann hieraus gegebenenfalls Daten zu erwarten sind. – Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Frau Schmitter.

Frau Schmitter (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Zunächst möchte ich Ihnen meine Kollegen vorstellen, die heute mit mir hier sind. Zu meiner Linken sehen Sie Jessica Wohlleben; sie war für die Erstellung des Nutzendossiers zu Lorlatinib zuständig. Ganz rechts sitzt Dr. Julia Brinkmann; sie ist in der Abteilung Medizin für Lorlatinib zuständig. Zu meiner Rechten sitzt Dr. Michael Moran; er leitet bei Pfizer in der Medizin die Abteilung Hämatologie, Nierenzellkarzinom und Lungenkrebs. Mein Name ist Sarah Schmitter, und ich arbeite im Bereich Nutzenbewertung bei Pfizer.

Die Bedeutung von Lorlatinib für Patienten mit vorbehandeltem ALK-positivem Lungenkarzinom wird Ihnen nun Dr. Moran darlegen, wenn Sie einverstanden sind.

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

Herr Dr. Moran (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Etwa 80 Prozent aller Lungentumoren sind dem nichtkleinzelligen Typ, auch NSCLC genannt, zuzuordnen. Dieser wird wiederum in verschiedene Unterformen eingeteilt. Eine davon ist das anaplastische Lymphomkinase-positive Lungenkarzinom, auch ALK-positives NSCLC genannt. Verhältnismäßig häufig

sind junge Menschen sowie Menschen betroffen, die nur wenig oder gar nicht geraucht haben. Es macht 3 bis 7 Prozent aller NSCLC-Fälle aus.

Zielgerichtete Therapien stellen bereits jetzt den Erstlinienstandard der Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC dar. Dabei ist wichtig zu wissen, dass sich die systemische Therapie des NSCLC aktuell mit beeindruckender Dynamik ändert. Derzeit sind vier weitere ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren, ALK-TKI, zugelassen. Retrospektive Auswertungen zeigen, dass dies zu einem deutlich verlängerten Überleben im Indikationsgebiet geführt hat. Leider kommt es jedoch unter ALK-TKI im Verlauf der Therapie zum Progress und zur Resistenzbildung. Häufig ist ein solches Therapieversagen mit einem Fortschreiten im Gehirn verbunden, was bislang schwierig zu behandeln war. Das Besondere am ALK-positiven Lungenkrebs ist, dass 70 Prozent der Patienten Hirnmetastasen entwickeln. Insofern ist es besonders wichtig, dass Substanzen existieren, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden und im Gehirn wirken können.

Heute geht es um den Wirkstoff Lorlatinib. Lorlatinib ist ein neuer Tyrosinkinase-Inhibitor zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem nichtkleinzelligem Lungenkrebs. Lorlatinib kommt als Folgetherapie bei Betroffenen zum Einsatz, deren Erkrankung fortgeschritten ist, und zwar nach Ersttherapie mit Alectinib oder Ceritinib oder Behandlung mit Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI. Die Zulassung von Lorlatinib im Mai 2019 basiert auf einer Phase-II-Studie, welche eine bisher in dieser Situation nicht erreichte Wirksamkeit nachwies. Dies zeigte sich in der Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und in der Ansprechrate, insbesondere im Gehirn. Lorlatinib wurde speziell entwickelt, bei Hirnmetastasen zu wirken.

Was bringt dies für die Patientinnen und Patienten mit sich? Es bedeutet das Hinauszögern der Chemotherapie und längeres Überleben ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität. Eine besondere Herausforderung stellen, wie eben bereits kurz erwähnt, die erworbenen Resistenzen dar. Hierbei ist wichtig zu verstehen, dass die Resistenzmuster je nach Vorbehandlung sehr unterschiedlich sind. Nach der Behandlung mit Zweitgenerations-ALK-TKI, die mittlerweile in den Leitlinien als Standardtherapie gelten, ist die Resistenzmutation mit der Bezeichnung G1202R am häufigsten. Das zunehmende Verständnis für die molekularen Ursachen der Resistenz ermöglicht die Entwicklung potenterer Arzneimittel wie Lorlatinib. Patienten mit ALK-positiver fortgeschrittener Erkrankung können somit aufgrund von Biomarkeranalysen mit stratifizierten Therapien behandelt werden.

Lorlatinib als nächste Option zeichnet sich vor allem dadurch aus, dass es bei allen bisher bekannten Resistenzmutationen wirkt. So zeigten sich in der Zulassungsstudie insbesondere bei den Patienten mit G1202R-Resistenzmutation gute Ansprechraten und progressionsfreies Überleben. Dies ist ein kleines Patientenkollektiv, das einen enorm hohen klinischen Bedarf hat, da für diese Patienten keine wirksamen zielgerichteten therapeutischen Alternativen existieren.

Wichtig zu erwähnen ist aber, dass Lorlatinib durchaus auch bei Progression ohne ALK-Resistenzmutation eine klinisch relevante Wirksamkeit zeigt. Lorlatinib erlaubt es so dem behandelnden Arzt, den nächsten Schritt bei der ALK-Therapie mit ihren Patienten zu gehen. Lorlatinib ist effektiv, ungeachtet der Vortherapie in der vorgelegten Zulassungsstudie, und kann auch ohne weitere molekularpathologische Untersuchung im Progress angewendet werden, wenn diese beispielsweise nicht möglich ist.

Wir sind überzeugt, dass die vorgelegten Daten hinreichend valide und auch aussagekräftig genug sind, um den medizinisch relevanten Zusatznutzen zu zeigen. Der therapeutische Bedarf dieser Patientenpopulation ist nach wie vor groß, da die Mehrzahl der ALK-TKI-vorbehandelten Patienten einen Progress erleidet oder an der Erkrankung verstirbt. Dies zeigte sich alleine schon daran, dass der klinische Bedarf im Rahmen von Härtefälleprogrammen in Deutschland und anderen Ländern hoch war. So konnte einigen Betroffenen eine mögliche Option angeboten werden. Die Verfügbarkeit von Lorla-

tinib ermöglicht es nun, die Prognose der Patienten im Rahmen eines sequenziellen Therapieansatzes deutlich zu verbessern.

Zusammenfassend betonen wir Folgendes: Lorlatinib verringert die Größe des Tumors und lindert Symptome wie Brustschmerzen, Husten und Atemnot. Als ALK-TKI der Drittgeneration wurde Lorlatinib speziell entwickelt, um auch auf solche Krebszellen zu wirken, die sich im Gehirn ausgebreitet haben. Zudem ist Lorlatinib bei allen bekannten klinisch relevanten Resistenzmutationen im ALK-Gen wirksam, die nach vorherigen ALK-Therapien auftreten können, und kann einen Nutzen haben, wenn frühere Behandlungen bereits fehlgeschlagen sind. Das stellt aus unserer Sicht für Patientinnen und Patienten einen bisher unerreichten medizinischen Zusatznutzen dar. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – War es das, oder geht es noch weiter? – Danke schön für diese Einführung.

Dann habe ich die erste Frage an die Kliniker. Wir haben ein relativ breites Spektrum in deren Stellungnahmen. Die AkdÄ hat ausgeführt, dass Lorlatinib unter zugelassenen ALK-TKI auftretende Resistenzen überwindet und die gute Penetration ins Gehirn zu einer Aktivität gegen cerebrale Metastasen führen könne, sieht aber die vorgelegten Daten der nicht vergleichenden Studie als ungeeignet an, um einen Zusatznutzen zu zeigen.

Die DGHO und die AIO schreiben zusammengefasst, dass Lorlatinib zu den wirksamsten ALK-Inhibitoren gehöre, sagten aber, eine exakte Quantifizierung des Zusatznutzens sei aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Studien nicht möglich. Die DGP, die leider, vertreten durch Herrn Dr. Frost, noch nicht zugegen ist, kommt zu dem Ergebnis, dass Lorlatinib gegenüber Chemo- bzw. Chemoimmuntherapie den großen Vorteil habe, dass es sich um eine deutlich besser verträgliche, wirksamere und besonders im Hirn effektivere orale Therapie handelt – Letzteres betonen ja alle –, und sieht einen erheblichen Zusatznutzen. Damit haben wir so ziemlich alles, was das Angebotsspektrum des Hauses hergibt.

Deshalb richte ich folgende Fragen an die Kliniker: Welchen Stellenwert hat Lorlatinib aktuell in der klinischen Praxis? Wie wird in der klinischen Praxis mit dem spezifischen Nebenwirkungsspektrum umgegangen? Eben ist ja von der Firma Pfizer, von Herrn Dr. Moran, auf das Härtefallprogramm und andere Dinge hingewiesen worden, sodass wir dazu sicherlich Erkenntnisse haben. – Ich will einfach einmal von links nach rechts anfangen. – Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist jetzt leicht, die DGP zu kritisieren, wenn sie nicht da sind; das nutze ich dann gleich aus. Der Punkt ist so, wie wir es gesagt haben: Wir haben jetzt drei Substanzen, die relativ ähnlich sind, weil sie cerebral wirksam sind. Das sind Brigatinib, Alectinib und jetzt neu das Lorlatinib. Dahinter fallen Crizotinib und Ceritinib etwas ab, weil sie dort eine Schwäche hatten. Wir haben hier zweimal diskutiert, gerade bei Alectinib in der Erstlinientherapie, dass nicht nur Metastasen effektiv behandelt werden, sondern dass das Auftreten von Hirnmetastasen dramatisch reduziert wurde; das haben Sie auch entsprechend bewertet. Das heißt, der reine Vorteil, dass es cerebral wirksam ist, ist natürlich relevant, und es ist für diese Patienten relevant.

Wir haben inzwischen allerdings ein ziemlich buntes Spektrum von Patienten. Wir fangen inzwischen bei unseren Patienten zum Beispiel mit Alectinib an. Es gibt aber auch Patienten, die über zwei, drei Jahre mit Crizotinib behandelt wurden; dann haben wir eine Rezidivsituation, in der wir cerebral wirksame Substanzen einsetzen müssen. Von unserer Seite aus – deswegen haben wir uns mit der Quantifizierung des Zusatznutzens so vorsichtig ausgedrückt – konstatieren wir: Ja, das ist wirksam, 40 Prozent Remission bei intensiv vorbehandelten Patienten, das ist gut. Wir haben hier Patienten,

die fünf bis zehn Jahre leben. Dann ist es ein hoher Gewinn, nach drei oder fünf Jahren noch eine alternative Therapie zu haben.

Das Nebenwirkungsspektrum ist schon besonders: Sie haben das gesehen; die Fettstoffwechselstörung und die Ödemneigung sind eine Besonderheit. Das ist für uns aber deswegen relevant, weil alle diese ALK-Inhibitoren ein eigenes Nebenwirkungsspektrum zu haben scheinen. Das heißt, wir haben zum Beispiel bei Crizotinib bestimmte Nebenwirkungen, auch eine Ödemneigung, wir haben bei anderen, zum Beispiel bei Crizotinib, eine Erhöhung der Transaminasen. Das heißt, wir müssen auch bei Patienten die Präparate umsetzen, weil die Nebenwirkungen dominierend sind. Das sind die positiven Effekte.

Meines Erachtens haben wir auch deutlich gemacht: Natürlich wünschen wir uns eine Phase-III-Studie. Wir haben uns auch geärgert, dass der Datenschnitt von 2017 ist. Wir könnten uns gut vorstellen, dass man vielleicht für eine Nutzenbewertung eine Aktualisierung dieser Daten verlangt, auch bei einem international agierenden Unternehmen. Wir brauchen vergleichende Daten gegenüber denjenigen Präparaten, die wir jetzt aktuell als Therapie einsetzen würden.

In folgendem Punkt sind die Kollegen, glaube ich, ganz korrekt: Wir haben ja zuletzt hier intensiv über die Immuntherapie diskutiert, Immuntherapie zusammen mit Chemotherapie, und wir wissen, dass inzwischen auch Patienten mit ALK-positiven Lungentumoren auf Immunchemotherapie ansprechen. Das heißt, wir fangen irgendwann an, auch im zweiten oder dritten Rezidiv darüber nachzudenken, ob nicht doch eine Immunchemotherapie eine Alternative zu einer gezielten Therapie ist.

Ja, das, was die DGP sagt, ist korrekt: Wir gehen im Moment davon aus, dass die Nebenwirkungen höher sind. Trotzdem wissen wir das nicht. Wir wissen nicht, ob es in einem fortgeschrittenen Stadium vielleicht besser wäre, von der gezielten Therapie auf Immunchemotherapie zu wechseln, und auch dafür brauchen wir Studien. Deswegen unsere Formulierung: Ja, es ist hochwirksam, es geht in die Blut-Hirn-Schranke, es hat eine hohe Remissionsrate, insgesamt ist es gut verträglich; aber den Zusatznutzen quantifizieren kann man mit diesen Daten nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann mich dem, was Herr Wörmann gesagt hat, nur voll anschließen; wir gehen da konform. Ich will für Sie vielleicht nur noch einmal das Szenario klarmachen. Bei den ALK-positiven Patienten liegt vom Mechanismus her nicht die gleiche Situation vor wie bei der CML oder wie bei den gastrointestinalen Stromatumoren. Wir haben am Anfang gedacht, dass es beim Lungenkarzinom mit ALK-Positivität vielleicht ein bisschen in diese Richtung geht.

Es ist in der Klinik leider so, dass es tatsächlich manchmal extrem junge Patienten sind. Mein jüngster Patient war 23; da haben wir es fast nicht geglaubt. Wir haben die ALK-Analyse erneut gemacht, und es hat sich dann bestätigt. Wir können jetzt zunehmend sehen, dass wir tatsächlich – es ist zwar ein Spektrum, es können auch mal Ältere sein – leider viele junge Patienten haben. Ich wollte damit nur für Sie ausdrücken: Bei diesen jungen Patienten gibt es einen Unmet Need, einfach Medikamente zu haben, wenn andere nicht mehr wirken.

Vielleicht, um das nur zu ergänzen: Es wäre schön, wenn wir es schaffen würden, in Zukunft irgendwann da eine rationale Ordnung hineinzubekommen, zum Beispiel über Rebiopsien – wir versuchen jetzt schon, relativ viele Rebiopsien bei diesen Patienten zu machen –, das heißt, wirklich zu versuchen, Folgendes auszuloten: Welche Möglichkeiten haben wir dann, wenn bestimmte Resistenzmutationen vorliegen, zwei weitere Medikamente auch ganz gezielt einzusetzen, wenn eine Rebiopsie uns das zeigt?

Es gibt aber bei den Lungenkarziomen eben auch Schwierigkeiten mit den Rebiopsien. Das klappt natürlich nur, wenn man sehr schön über endobronchialen Ultraschall an die Lymphknoten herankommt und wenn da wirklich der Progress ist. Wenn er nun woanders ist, wenn es im Cerebrum ist, können Sie sich vorstellen, dass es dann unmöglich wird, da eine Biopsie zu machen. Hinsichtlich der Überlegung, dass man über das Blut eine liquid biopsy macht, ist anzumerken, dass auch dies erst beginnt und noch nicht hundertprozentig validiert ist.

Wir haben also noch viele klinische Fragestellungen, und wir sind froh, wenn wir Medikamente haben, die wirksam sind und die uns dann noch für eine gewisse Zeit noch weiterhelfen, auch und gerade bei diesen jungen Patienten. Natürlich ist die Chemotherapie ebenfalls eine wichtige Option – Herr Wörmann hat es gesagt –, sogar in Einzelfällen die Chemoimmuntherapie, auch wenn wir häufig das Gefühl haben, dass die Immuntherapie bei diesen Patienten nicht ganz so gut wirkt. Wir wissen noch nicht warum das mechanistisch so ist, aber es scheint so zu sein. Das ist die klinische Situation: Wir haben einen Unmet Need, weil wir vor allen Dingen auch junge Patienten haben. – Das war von meiner Seite noch einmal ergänzend zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Ludwig oder Herr Spehn.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Im Prinzip sehen wir es so, wie es DGHO und AIO formuliert haben. Ich werde jetzt nicht das wiederholen, was für die Substanz spricht und was gegen sie spricht. Ich darf nur daran erinnern, dass der Wirkstoff eine bedingte Zulassung bekommen hat, weil die Unsicherheit enorm groß ist, daran, dass diese bedingte Zulassung jährlich überprüft werden muss und dass natürlich entscheidend ist, dass wir eine randomisierte kontrollierte Studie in einem überschaubaren Zeitraum sehen.

Aus aktuellem Anlass darf ich an die Entscheidung des G-BA bei Olaratumab erinnern, wobei man auf der Basis einer Phase-II-Studie einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen hat und der Wirkstoff Anfang dieses Jahres vom Markt genommen wurde, weil die Phase-III-Studie dies in keiner Weise bestätigen konnte. Deswegen halten wir die Daten nicht für ausreichend aussagekräftig, um hier wirklich eine Nutzenbewertung vorzunehmen, und haben es so auch hineingeschrieben, „Zusatznutzen nicht belegt“, unabhängig davon, dass wir so, wie es Herr Eberhardt gesagt hat, den Unmet medical Need gerade bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom und Hirnmetastasen durchaus sehen und uns auch erhoffen, dass möglicherweise dieser Wirkstoff hier besser wirksam ist als die anderen TKI.

Grundsätzlich sehe ich das Problem, dass wir bei dieser Flut von TKI oder mittelfristig auch Checkpoint-Inhibitoren nie mehr die Aussagen bekommen, die wir eigentlich für eine klinische Entscheidung dringend brauchen, weil die Studien, die dazu durchgeführt werden müssen, gar nicht zeitnah durchgeführt werden können. Sie sehen hier, wie viele Kliniken weltweit daran beteiligt waren, mit ein bis zwei Patienten. Das heißt, man wird diese Studien dann auch weltweit konzipieren müssen; dies macht die Aussagekraft natürlich nicht unbedingt besser. – Herr Spehn hat aber noch einige detaillierte Punkte zu dem Dossier des Herstellers.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. Mussten Sie uns so weh tun mit dem beträchtlichen Zusatznutzen? Es ist Montagmorgen, wir waren gut gelaunt, wir wollten mal flexibel sein, und jetzt müssen Sie uns das wieder aufs Brot schmieren. Ich bin zutiefst betrübt, die ganze Woche ist schon wieder verdorben.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Es bot sich an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, Sie müssen das gleich loben, dass wir da doch mal mutig waren? Ich weiß es nicht; okay. – Herr Spehn.

Herr PD Dr. Spehn (AkdÄ): Wir mussten durchaus arbeiten, um das Dossier zu verstehen und aufzudröseln, weil die Gruppen sehr inhomogen sind und weil auch bei den verschiedenen Kohorten nicht angegeben ist, unter welcher Therapie nun zuletzt ein Progress aufgetreten ist. Es steht noch nicht einmal dezidiert in der Publikation, dass ein Progress die Bedingung war; aber es ist wohl vor auszusetzen, dass das so ist. Aber wir wissen nicht, wie die Gruppen sich verhalten, je nachdem, was zuletzt gegeben wurde.

Das andere ist die Frage nach der Vergleichstherapie. Sie haben gesagt, es gibt für diese Patienten nichts anderes, also Unmet medical Need. Das hieße ja, es gibt nur noch dieses eine Medikament. Die platinbasierte Chemotherapie war ja bis vor sechs, sieben Jahren der Standard. Dann kamen die TKI und zeigten sich eindeutig überlegen. Überlebensvorteil war allerdings nicht da, wenn ein Cross-over konsequent stattfand. Aber sie war der Standard und wurde oft bei besserer Verträglichkeit der TKI von diesen abgelöst. Bei den nicht-Platin-vorbehandelten Patienten, die keine progredienten Hirnmetastasen haben, dürfte nach Scheitern eines Zweitgeneration-TKI auch die platinbasierte Chemotherapie eine Option sein; die NCCN gibt das auch parallel nebeneinander an. Da würde sich doch, wenn man jetzt wirklich den Stellenwert erfahren will, eine randomisierte Studie bei diesen Patienten anbieten, und dann wüssten Sie den Wert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Müller. – Bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage primär an den pharmazeutischen Unternehmer, aber eigentlich auch an die Fachgesellschaften. Es handelt sich um Folgendes: Sie haben eine Phase-III-Studie als vergleichende Studie aufgesetzt, die CROWN-Studie, also das, was uns hier in der Erstlinie fehlt. Korrigieren Sie mich, wenn das falsch ist. Herr Hecken hat ja auch danach gefragt: Wann haben wir vergleichende Ergebnisse? Das entspricht natürlich nicht dem hierzu bisher zugelassenen Anwendungsgebiet.

Jetzt ist meine Frage: Sehen Sie den Stellenwert von Lorlatinib langfristig eigentlich eher in der Zweit- oder Drittlinie, wie es hier untersucht wurde, oder in der Erstlinie? Für mich ist vor allem interessant, welche Rolle dabei die besonders gute Wirksamkeit bei den Resistenzmutationen spielt, die Sie ja auch als Alleinstellungsmerkmal hier aufgerufen hatten, zumal diese Mutationen teilweise oder in der Regel eben erst unter Second Generation-TKI auftreten, zum Beispiel die von Ihnen zitierte G1202R-Mutation. Das heißt, man würde Resistenzmutationen in der Erstlinie eher nicht erwarten. Könnten Sie etwas dazu sagen, vielleicht auch die Vertreter der Fachgesellschaften, wo Sie das sehen? In Bezug auf Alectinib haben Sie, Herr Wörmann, die gute ZNS-Wirksamkeit in der First Line erwähnt. Wie ist es hier?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe eine Wortmeldung von Frau Brinkmann. – Bitte.

Frau Dr. Brinkmann (Pfizer): Zunächst zu der von Ihnen angesprochenen CROWN-Studie, die in der Erstlinie Lorlatinib mit Crizotinib vergleicht. Ob Lorlatinib langfristig in der Erstlinie eine Relevanz hat oder auch nicht, das können wir dann beantworten, wenn uns Daten vorliegen; sie haben wir zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Das Gleiche ist, dass wir zum jetzigen Zeitpunkt auch gar nicht beantworten können, wie sich das Resistenzmusterverhalten in der Erstlinie in dieser Konstellation auswirkt und was dann quasi kommt, wenn man zum Beispiel Crizotinib und danach Lorlatinib oder umgekehrt ein-

setzen würde. Das muss uns jetzt die Zeit zeigen. Die Studie ist voll rekrutiert. Wir gucken, wenn [sobald] die Ergebnisse da sind.

Bezüglich der Resistenzmutation: Ja, wir wissen, dass nach dieser Zweitgeneration eben gerade die G1202R einen großen Stellenwert hat. Vor allen Dingen wissen wir mittlerweile, sowohl aus präklinischen als auch als klinischen Daten, dass Lorlatinib da die am besten wirksame Substanz ist und aus unserer Sicht deswegen auch gerade da einen besonders hohen Stellenwert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir können die Frage nicht beantworten. Ich glaube, das Beispiel, das wir hier gemeinsam die letzten Jahre hindurch erlebt haben, ist Osimertinib. Osimertinib war ursprünglich für die T970M-Mutation bei den EGFR-mutierten NSCLC designt und war explizit dafür zugelassenen, und in diesem Zusammenhang haben wir hier diskutiert, ob es auch in der Erstlinientherapie angewendet werden soll. Dann ist es in der Zweitlinientherapie auch gut bewertet worden. Es hat sich letztlich herausgestellt, dass es wahrscheinlich der beste Erstlinien-EGFR-TKI ist, weil es eben kein für diese Mutation designter TKI ist, sondern ein TKI für alle EGFR-Mutationen.

Ich sehe Lorlatinib sehr ähnlich: Es ist nicht designt für die spezifische Mutation, sondern insgesamt für ALK-Mutationen; deswegen kann ich das nicht sagen. Ich kann mir schon vorstellen, dass wir in fünf bis zehn Jahren hier sitzen und sagen werden: Vielleicht wäre es besser, Alectinib oder Brigatinib oder Lorlatinib in erster Linie zu geben, weil es weniger Resistenzen bestimmter Art hervorruft; aber so weit sind wir nicht annähernd. Da Lorlatinib nicht für eine bestimmte Mutation designt ist, kann ich mir vorstellen, dass es in der Erstlinie auch wirkt. Dann ist es ja in derselben Gruppe, die ich eben genannt habe, nämlich in den dreien, die allesamt die Blut-Hirn-Schranke überschreiten. Aber speziell als Resistenzmedikament sehe ich es im Moment nicht.

(Frau Dr. Müller: Vielen Dank!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung AkdÄ?

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ganz kurz nur eine kleine Ergänzung: Was Frau Müller vorgebracht hat, ist in der Tat eine wichtige wissenschaftliche Frage. Genau so, wie Herr Wörmann gesagt hat, haben wir es hinsichtlich Osimertinib vor einer Woche gehört und jetzt die Daten, dass tatsächlich der Overall Survival besser ist, wenn man es primär, also First Line gibt. Das ist für ALK noch völlig unklar, und das ist eine Fragestellung, die sich tatsächlich in den nächsten Jahren ergeben wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war jetzt Herr Dr. Eberhardt von der AIO. – Jetzt Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Nachdem ich mich schon einmal unbeliebt gemacht habe, Herr Hecken, nur eine ganz kurze Zusatzbemerkung: Es kann natürlich auch sein, dass wir in fünf bis zehn Jahren sagen werden, dass diese genombasierten Therapien, die auf Resistenzmutationen basieren, überholt sind und wir eigentlich damit ein statisches Verfahren haben, was uns nicht diejenigen Antworten gibt, die wir eigentlich brauchen, und dass wir doch funktionelle Untersuchungen benötigen; das ist alles offen.

Das widerspricht nicht dem, was vorher gesagt wurde; ich will nur fürs Protokoll ergänzen, dass wir nicht zu optimistisch sein sollten, dass wir, basierend auf dieser genombasierten Medizin, den immer mehr genombasierte Therapieentscheidungen wirklich die relevanten Botschaften mittelfristig bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. Damit haben Sie sich bei uns nicht unbeliebt gemacht, aber bei anderen Teilnehmern. Ich sehe, Sie verteilen gleichmäßig, das ist ja auch schon schön. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Zuerst einmal vielen Dank an die Stellungnehmer. Übrigens an die AkdÄ ganz herzlichen Dank explizit dafür, dass Sie sich den Kohorten so intensiv gewidmet und sich in Ihrer Stellungnahme damit beschäftigt haben, weil die Information dazu doch etwas lückenhaft war, wie das IQWiG dies auch gesehen hat.

Ich habe noch eine Nachfrage zum Stellenwert der Chemotherapie, basierend auf etwas, was Sie, Herr Dr. Spehn, gerade ansprachen. Wenn ich es richtig verstanden habe, sagten Sie, platinbasierte Chemotherapie ohne irgendetwas anderes komme als Option infrage, falls nicht mit Platin vorbehandelt worden sei – das ist plausibel – und wenn es keine ZNS-Filiae gebe, was ebenfalls plausibel ist, weil die Wirksamkeit da nicht gut ist; das haben wir ja häufig.

Vielleicht könnten Sie noch einmal etwas dazu sagen – Sie haben der zVT zugestimmt –, wie Sie das sehen, und auch noch einmal etwas differenzierter auf Folgendes eingehen – Herr Wörmann hat ja auch gesagt, es hat einen Stellenwert, und Sie sagten das wohl auch –: Wann ist der Punkt – jetzt haben wir ja fünf ALK-TKI –, wann ich aufhöre, ALK-TKI zu geben? Wann entscheide ich mich für eine Chemotherapie, oder gibt es eine Situation, in der ich sage, jetzt keinen weiteren ALK-TKI, sondern eine Chemotherapie? Ebenfalls noch ergänzend: Wann kommen all diese Optionen nicht mehr infrage – wir haben ja zwei zVT-Gruppen gebildet –, wann ist der Punkt für BSC?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Spehn, Sie waren als Erster angesprochen, dann Herr Wörmann.

Herr PD Dr. Spehn (AkdÄ): Über die Frage, wann eine Chemotherapie in die Therapiesequenz gut einzubringen ist, haben wir auch zuvor schon im Foyer miteinander gesprochen. Sie haben es gesagt: Bei Patienten, die mit einem Zweitgenerations-TKI behandelt worden sind, die eine hohe ZNS-Wirksamkeit haben, und mit einer Progression darunter, die nicht im ZNS ist, würde es sich eigentlich bei der derzeitigen Datenlage anbieten, das an diesem Punkt zu machen.

Im Dossier, in dem Modul 4, steht ja, dass die Chemotherapie kaum wirkt. Das ist nur der Fall für die Zweitlinien-Chemotherapie, also nach Platin. Da hat man tatsächlich Remissionsraten von 6 oder 7 Prozent auch im Vergleich zu den ALK. In der Primärtherapie bei Platin-naiven Patienten gab es bei Crizotinib wohl 24 Prozent Remissionsrate; bei Alectinib betrug sie wohl auch 45 Prozent. Die Remissionsraten liegen da also bei therapienaiven Patienten bei 30 Prozent. Das mag, wenn sie schon eine Therapielinie mit einem TKI durchlaufen haben, ein Stück weniger werden; aber man hat vernünftige Remissionsraten. Das gehört unseres Erachtens an diese Stelle, und es wäre dann eine Vergleichssubstanz für eine randomisierte Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wirklich solide können wir das nicht beantworten. Folgendes ist eben schwierig: Eigentlich können wir jetzt nicht die alten Remissionsdaten aus der Erstlinientherapie übertragen. Wir wissen nicht, wie einer nach vier, fünf Jahren mit zwei ALK-Inhibitoren auf Chemotherapie anspricht. Wir gehen ein Risiko ein, dass er vielleicht dann vermehrt cerebrale Metastasen hat; wir wissen aber auch nicht, dass das so ist. Ich glaube, wir wissen es wirklich nicht.

Allerdings würde ich Folgendes sagen: Wir würden heute nicht mehr alleine mit Chemotherapie agieren. Wir würden sicherlich gerade auch bei den Jüngeren auf jeden Fall eine Immunchemotherapie

als Standard nehmen, weil die Daten besser sind als mit der reinen Chemotherapie und wir eben nicht nur die Chance einer Remission haben, sondern die eines langfristigen Überlebens für die Patienten, nach den Daten, die hier vor zwei Monaten intensiv diskutiert wurden, zumindest über mehrere Jahre. Nein, das kann ich nicht beantworten.

Best Supportive Care: Ohne Frage. Wir haben gerade eine Patientin – das ist das andere Spektrum gegenüber dem, was Herr Eberhardt hat –, zweite Hälfte 70, die jetzt trotz aller Therapien einen Progress von cerebralen Metastasen hat. Dann ist Best Supportive Care angezeigt. Sie ist auf der Palliativstation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Kurze Ergänzung nur: Wir wissen, dass Cisplatin/Pemetrexed bei ALK-positiven Patienten eine sehr gute Therapie ist. Das ist dann immer mal wieder ein Diskussionspunkt. Wir wissen in der Tat: Das ist auch eine wissenschaftliche Frage. Wir haben aus Einzelfallberichten den Eindruck, dass zum Beispiel Patienten mit einer zusätzlichen TP53-Mutation vielleicht diejenigen sind, die wir dann relativ schnell auch mit einer Chemotherapie zusätzlich behandeln sollten. Aber das sind erste Hinweise aus Einzelfällen. Ich meine, das ist leider momentan alles noch wissenschaftliche Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Spehn, bitte.

Herr PD Dr. Spehn (AkdÄ): Zur Immuntherapie bei den ALK-positiven Patienten: Ja, es gab diese eine Publikation, die ATLANTIC-Studie, in der bei ALK-positiven Patienten dann doch eine gewisse Wirksamkeit zu erkennen war; Durvalumab war das in dieser Studie. Aber bei den PD-L1 hoch exprimierenden waren es 12 Prozent – das ist nicht viel –; bei den PD-L1 niedrig exprimierenden waren es 4 Prozent bzw. ein Patient. Es kann also als gesichert gelten, dass die Immuntherapie bei diesen ALK-Patienten – bei den EGFR-mutierten sowieso – deutlich weniger wirksam ist. Wenn man sagte, eine Kontrolle wäre Chemotherapie plus Immuntherapie, dann wäre das meines Erachtens nicht sehr fest begründet. Die Chemotherapie ist etabliert und böte sich dann eher an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Herr Opitz.

Herr Opitz: Ich habe eine Frage, vielleicht an die Fachgesellschaften. In dieser Studie wurden auch Patienten mit cerebralen Metastasen aufgenommen, die eine Ganzhirnbestrahlung oder auch eine stereotaktische Bestrahlung erhalten haben. Die Bestrahlung musste mindestens zwei Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen worden sein, also relativ zeitnah zu der systemischen Therapie. Meine Frage ist, ob es durch die Vorbestrahlung eventuell eine Überschätzung der cerebralen Wirksamkeit von Lorlatinib gegeben hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Fragen des pharmazeutischen Unternehmers zur Studie beantworte ich nicht. – Ich verstehe Ihren Punkt. Sie wollen, so glaube ich, andeuten, dass wir bei cerebraler Bestrahlung von Hirnmetastasen oft vier bis sechs oder acht Wochen warten sollten, wovor wir eine Remission wirklich beurteilen. Wenn man da hineintherapiert, kann man es fehlinterpretieren. Da kann ich Ihnen nicht widersprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Das ist hier nur das Einschlusskriterium gewesen. Das ist ein übliches Einschlusskriterium. Das bedeutet aber nicht, dass die meisten Patienten vor zwei Wochen mit Strahlentherapie behandelt wurden. Das Problem bei den ALK-Patienten ist, dass sie häufig multiple cerebrale Metastasen haben, und dann wird es halt so gemacht: Zuerst wird eine Ganzschädelbestrahlung gemacht, weil man in der Situation, wenn da 20 Metastasen sind, ansonsten erst einmal nicht klarkommt, und dann wartet man; man wartet meistens ein paar Monate. Wenn diese Patienten dann an irgendeiner Stelle eine Progression haben, dann besteht ja wieder eine Behandlungsnotwendigkeit. Ich glaube eher, dass man es jetzt überschätzt, wenn man sagt, die hätten alle noch vor zwei Wochen Bestrahlung gehabt, und das sei alles noch Strahleneffekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kann der pU dazu etwas sagen, ob sie alle exakt vor zwei Wochen noch Strahlentherapie hatten oder ob vielleicht längere Zeiträume dazwischenlagen? Ist das irgendwie erfasst worden?

Frau Schmitter (Pfizer): Dazu liegen uns gerade keine Daten vor, dazu können wir leider nichts sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, wir haben die Lebenserfahrung von Herrn Dr. Eberhardt gegen – –

(Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Meistens ist es doch so, dass Studien noch offen sind!)

– Ja, meistens ist es so, dass das Wasser den Berg herunterläuft.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ja; aber es gibt ja Einschlusskriterien. Dann müssten sie progredient sein, und wenn sie nicht progredient sind, dann dürften sie eigentlich da nicht hinein. Da müsste man einmal in einen Fall gucken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine letzte Frage zu den Nebenwirkungen. Sie hatten ja schon etwas dazu gesagt, dass die Entscheidung für einen bestimmten ALK-Inhibitor nach dem Nebenwirkungsspektrum fällt und dass diese individuell sind. Nun gibt es ja noch eine Besonderheit, die in der jetzigen Stellungnahme von der DGHO auch betont wurde, nämlich diese Wechselwirkungen, die sich wegen der starken Induktion von CYP3A4 ergeben. Jetzt ist meine Frage: Welche Rolle spielt das in der klinischen Praxis bei diesen Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist fast ein neues Feld, das wir in den letzten Jahren aufgemacht haben, dass wir gemerkt haben, da liegen ja inzwischen über hundert neue Arzneimittel, dass relativ viele CYP-Induktoren da sind. Wir haben gerade in unserem Onkopedia-Format komplett eine eigene Sektion Interaktionen, wirklich erst jetzt letzte Woche aufgemacht, weil wir merken, wie relevant das ist.

Meines Erachtens ist der Punkt nicht so sehr, dass wir es nicht einsetzen. Der Punkt liegt bei all den anderen Medikamenten, die wir einsetzen, zum Beispiel Magenschutzpräparate oder Antibiotika, oder darin, dass dann, wenn jemand zum Beispiel ein Anfallsleiden hat, vielleicht auch im Zusammenhang mit der Metastasierung, Medikamente da sind, die überlappen und im schlechten Falle eben derart interagieren, dass bestimmte Medikamente in ihrer Dosierung unter- oder überdosiert werden. Der

Punkt ist nicht, dass wir es deswegen nicht einsetzen, sondern dass es noch mehr Aufmerksamkeit von unserer Seite erfordert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ganz kurz. Das ist natürlich ein sehr relevantes Enzym beim Arzneimittelmetabolismus. Das bedeutet, Frau Müller, dass Sie ein sehr gutes Programm haben müssen, wobei Sie dann sehr genau schauen, ob diese Interaktionen mit den vielen anderen Medikamenten auftreten, die diese Patienten in der Regel haben. Ich will nur ergänzen: Es ist keine irrelevante P450-Interaktion, sondern eine der relevantesten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Ja. – Nachdem Sie jetzt zum Beispiel epileptische Anfälle erwähnten – das sind ja Patienten mit ZNS-Filiae –, kann man sich gut und plausibel vorstellen, dass das in diesem Klientel wirklich eine wichtige Rolle spielt, weil sie eben auch die anderen Arzneimittel benötigen. Aber Sie haben ja gesagt, wenn ich das richtig verstanden habe, dass Sie das mit Dosisanpassungen entsprechend hinbekommen. Erfahrung hat man wahrscheinlich hiermit noch nicht so viel. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay? – Danke schön. – Weitere Fragen? – Da sehe ich keine. – Frau Brinkmann.

Frau Dr. Brinkmann (Pfizer): Keine Fragestellung. Ich habe eben das Ausstehende zum Thema Studienprotokolle Ganzhirnbestrahlung nachgeguckt. Wie Herr Eberhardt schon richtig sagte, mussten die Patienten einen Progress erleiden, als Einschlusskriterium, aber auch mindestens vier Wochen Abstand zu einer Ganzhirnbestrahlung aufweisen, eben als Ausschlusskriterium.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Es gibt keine weiteren Fragen mehr. Dann würde ich dem Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. – Frau Schmitter, bitte schön.

Frau Schmitter (Pfizer): Besten Dank an alle Anwesenden für die Diskussion heute Vormittag. Aus der Diskussion ist deutlich geworden, dass Lorlatinib eine gute Wirksamkeit bei Hirnmetastasen zeigt. Weiterhin ist Lorlatinib eine wichtige Option für Patienten, bei denen keine andere zielgerichtete Therapie mehr wirksam ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:52 Uhr