



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
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

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 Dosierbewertung 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 Internistische 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-kleinzelligem 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 lag das mediane Alter bei 61 Jahren 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 unerreichbar. 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 Kauffmann.

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