



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Afatinib

Vom 8. Mai 2014

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	16
4. Verfahrensablauf	16
5. Beschluss	19
6. Anhang	37
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	37
B. Bewertungsverfahren	49
1. Bewertungsgrundlagen	49
2. Bewertungsentscheidung	49
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	49
2.2 Nutzenbewertung	49
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	49
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	49
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	49
2.2.4 Therapiekosten	49
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	50
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	51
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	59
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	60
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	60
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	61
5.1 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	61

5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	136
5.3	Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	156
5.4	Stellungnahme der Pierre Fabre Pharma GmbH	161
5.5	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA	165
5.6	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	177
5.7	Stellungnahme der Roche Pharma GmbH	182
5.8	Stellungnahme der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizini-sche Onkologie)	187
5.9	Stellungnahme der Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemein-schaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.....	212
5.10	Stellungnahme des vfa (Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.)	234
5.11	Stellungnahme der Merck Serono GmbH.....	252
D.	Anlagen.....	265
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	265
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	291

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 folgende 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Afatinib ist der 15. November 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 15. November 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Februar 2014 auf den Internetseiten des G-BA (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 Afatinib 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Afatinib 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

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Afatinib (Giotrif®) gemäß Fachinformation:

Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen ist:

Noch nicht vorbehandelte Patienten:

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1:
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes
- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:
 - Gemcitabin.

Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:

- Gefitinib oder Erlotinib.

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 Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.01.2013 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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 Absatz 3 VerfO:

- zu 1. Im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Bevacizumab, Carboplatin, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom grundsätzlich die operative Resektion (bei primärer/sekundärer Operabilität) und die Strahlentherapie (einschließlich Protonentherapie) in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach nach §35a SGB V - Crizotinib, 2. Mai 2013.
 - Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 9: Off-Label-Use vom 21. November 2006: Off-Label-Indikationserweiterung für Carboplatin zur Kombinationstherapie des NSCLC.
 - Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem NSCLC der UICC Stadien I-III vom 21. Oktober 2010: Aussetzung der Beschlussfassung im Rahmen der Methodenbewertung bis zum 31. Dezember 2015.
 - Abschlussbericht Protonentherapie beim NSCLC, Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung), 13. Januar 2011.
- zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt symptomorientiert palliativ sowie in Abhängigkeit von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinien-therapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, EGFR-Status und Therapie-wunsch des Patienten. Tumore mit aktivierenden Mutationen des EGFR weisen in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie auf und sind in der Regel ALK-negativ. Auf Basis des Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz aus Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie bei EGFR-TKI-naiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen die TKI Gefitinib oder Erlotinib in Betracht. Daneben stellt für noch nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 und 1 eine Cisplatin-basierte Kombinationstherapie eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Hier ist auf Grundlage der Evidenz von einer vergleichbaren Wirksamkeit der als Kombinationspartner in Betracht kommenden Drittgenerations-zytostatika auszugehen. Hinsichtlich der wirkstoffspezifischen Unterschiede im Toxizitätsprofil der verschiedenen Cisplatin-basierten Kombinationstherapien sind patienten-individuelle Kriterien für die Therapieentscheidung ausschlaggebend. Für noch nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2 wird auf Basis der

vorliegenden Evidenz, neben den bereits erwähnten TKI, auch eine Monotherapie mit Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens die Studien LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 vor. Im Stellungnahmeverfahren wurden zusätzliche Analysen unter Verwendung von Daten der Studie LUX-Lung 1 eingebracht.

Die Studie LUX-Lung 1 wird in der Bewertung des G-BA nicht berücksichtigt, da die eingeschlossenen Patienten nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Afatinib entsprechen: Es handelt sich hier um bereits mit TKI vorbehandelte Patienten, bei denen zudem keine systematische Testung des EGFR-Mutationsstatus erfolgte. Die Studie LUX-Lung 2 wird in der Bewertung des G-BA nicht herangezogen, da es sich hierbei um eine einarmige Studie handelt, in der keine Daten im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie generiert wurden. Auch die Studie LUX-Lung 6 wird in der Bewertung des G-BA nicht berücksichtigt. In dieser Studie wurde als Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin verwendet. Allerdings wurde Gemcitabin in einer Dosierung von 1000 mg/m² Körperoberfläche eingesetzt, was nicht der zulassungskonformen Dosierung von Gemcitabin in Deutschland entspricht (1250 mg/m² Körperoberfläche im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Cisplatin). Zudem wurde die Studie LUX-Lung 6 ausschließlich im asiatischen Raum durchgeführt.

Die Bewertung des G-BA basiert somit auf den Ergebnissen der Studie LUX-Lung 3. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. In die Studie eingeschlossen wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit Adenokarzinom der Lunge (Stadium IIIB oder IV) mit aktivierenden EGFR-Mutationen und einem ECOG-PS von 0 oder 1 zu Studienbeginn. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert zugeteilt auf eine Interventionsgruppe, in der Afatinib gegeben wurde oder eine Kontrollgruppe, in der Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed gegeben wurde. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ethnie (asiatisch, nicht-asiatisch) und nach EGFR-Mutationsstatus (Del19, L858R oder andere Mutationen). 72 % der Patienten waren asiatischer Abstammung, wodurch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt wird. Die Intent-to-Treat (ITT) Population der Studie bestand aus 230 Patienten in der Interventionsgruppe und 115 Patienten in der Kontrollgruppe.

Die Behandlung mit Afatinib erfolgte bis zur Krankheitsprogression, einer Unverträglichkeit der Therapie oder einem Therapieabbruch durch den behandelten Arzt oder den Patienten. Die mediane Behandlungszeit mit Afatinib betrug 336 Tage. Patienten konnten nach Beendigung der Behandlung mit Afatinib zu einer geeigneten Folgetherapie wechseln, nach Möglichkeit zu einer Chemotherapie.

Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed wurde über maximal sechs 21-Tage-Zyklen eingesetzt. Die Behandlung mit der Kombinationstherapie konnte bei Krankheitsprogression, Unverträglichkeit, nicht akzeptablen Nebenwirkungen oder auf Wunsch des Patienten oder des

Arztes vorzeitig abgebrochen werden. Die mediane Behandlungszeit betrug für die Kombinationstherapie 105 Tage. Nach Beendigung der Behandlung oder bei Krankheitsprogression konnten die Patienten eine geeignete Folgetherapie erhalten, nach Möglichkeit eine Monotherapie oder einen TKI.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Als sekundäre Endpunkte wurden Gesamtüberleben, Symptomatik, Lebensqualität und Nebenwirkungen untersucht. Daten zu Nebenwirkungen wurden bis zu 28 Tage nach Ende der Studienbehandlung erhoben. Die Erhebung von Daten zu Symptomatik und Lebensqualität erfolgte bis zur Krankheitsprogression bzw. bis zu einem Therapiewechsel. Bei der Erhebung des Gesamtüberlebens wurden auch Todesfälle berücksichtigt, die nach Therapiewechseln auftraten.

Die finale konfirmatorische Analyse des primären Endpunkts PFS erfolgte zum Datenschnitt am 9. Februar 2012. Zu diesem Zeitpunkt wurden auch eine Interimsanalyse des Gesamtüberlebens sowie Auswertungen der anderen sekundären Endpunkte durchgeführt. Auf Veranlassung der Zulassungsbehörden wurde zudem eine zweite Analyse des Gesamtüberlebens zum Datenschnitt am 21. Januar 2013 durchgeführt. Die Studie LUX-Lung 3 war zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist nach 209 Todesfällen geplant.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Afatinib wie folgt bewertet:

1) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1:

a) Patienten mit EGFR-Mutation Del19:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und der EGFR-Mutation Del19 liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Afatinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed handelt es sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer (Endpunkt: Gesamtüberleben) erreicht wird.

b) Patienten mit EGFR-Mutation L858R:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und der EGFR-Mutation L858R liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Afatinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed handelt es sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine moderate und nicht nur ge-

ringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen erreicht wird.

c) Patienten mit anderen EGFR-Mutationen:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und anderen EGFR-Mutationen liegt ein Hinweis für einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor.

Begründung:

Auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung stuft der G-BA den Nutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als geringer ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed liegt gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV ein geringerer Nutzen vor, da eine Verringerung der Überlebensdauer (Endpunkt: Gesamtüberleben) beobachtet wird.

Ergebnisse der Studie LUX-Lung 3 auf Endpunktebene

Mortalität

Für das Gesamtüberleben wurden Ergebnisse zu zwei Auswertungszeitpunkten vorgelegt. Hierbei handelt es sich um Interimsanalysen. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist nach 209 Todesfällen geplant und liegt noch nicht vor.

Zum 1. Datenschnitt (9. Februar 2012) und zum 2. Datenschnitt (21. Januar 2013) lagen für die Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsarmen vor.

Zu beiden Datenschnitten wurden Subgruppeneffekte in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus (Del19, L858R, andere Mutationen) beobachtet (Interaktionstests: 1. Datenschnitt: $p = 0,033$; 2. Datenschnitt: $p = 0,002$). Daher werden für die Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse der Subgruppen herangezogen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich nur zum 2. Datenschnitt. Zu diesem Zeitpunkt lag in der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 das mediane Gesamtüberleben im Interventionsarm bei 31,57 Monate versus 21,13 Monate im Kontrollarm (HR 0,55, 95 % KI [0,36; 0,85]; $p = 0,006$). In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. In der Subgruppe der anderen EGFR-Mutationen zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Afatinib (HR 3,08, 95 %KI [1,04; 9,15]; $p = 0,034$).

Bei der Subgruppe der Patienten mit "anderen EGFR-Mutationen" handelt es sich um eine kleine Teilpopulation der Studie LUX-Lung 3 (26 Patienten im Interventionsarm und 11 Patienten im Kontrollarm) mit verschiedenen Typen von EGFR-Mutationen. Auch liegt bei einzelnen Mutationen eine Ungleichverteilung zwischen den Behandlungsarmen vor.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das Progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod, war der primäre Endpunkt der Studie.

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS (9. Februar 2012) betrug das mediane PFS in der Gesamtpopulation 11,1 Monate im Interventionsarm versus 6,9 Monate im Kontrollarm (HR = 0,58; 95 % KI [0,43; 0,78]; $p = 0,0004$). Es wurden Subgruppeneffekte in Abhängigkeit

vom EGFR-Mutationsstatus (Del19, L858R, andere Mutationen) beobachtet. In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 lag das mediane PFS im Interventionsarm bei 13,7 Monaten versus 5,55 Monaten im Kontrollarm (HR = 0,28, 95 % KI [0,18; 0,44]; $p < 0,0001$). In den Subgruppen der Patienten mit EGFR-Mutation L858R oder anderen EGFR-Mutationen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in der Studie bereits direkt mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-LC13 und QLQ-C30 erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Symptomatik der Patienten wurde mit den Symptomskalen des lungenkrebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 sowie des onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Dabei wurden zwei Operationalisierungen verwendet: Verbesserung der Symptomatik (Verbesserung des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert) und Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert). Subgruppeneffekte nach EGFR-Mutationsstatus wurden für alle Endpunkte der Symptomskalen und für beide Operationalisierungen untersucht.

In der Gesamtpopulation traten signifikante Unterschiede zugunsten von Afatinib bei folgenden Endpunkten auf: Dyspnoe, Husten, Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (Brust), Haarausfall, Fatigue, sowie Übelkeit und Erbrechen. Für die Endpunkte Dyspnoe und Fatigue zeigten sich zudem relevante Subgruppeneffekte nach EGFR-Mutationsstatus.

Signifikante Unterschiede zuungunsten von Afatinib traten in der Gesamtpopulation für folgende Endpunkte auf: Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, Diarrhö. Subgruppeneffekte nach EGFR-Mutationsstatus lagen nicht vor.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zur Symptomatik ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe wurden mit beiden Fragebögen und jeweils für beide Operationalisierungen der Symptomatik Unterschiede zugunsten von Afatinib beobachtet.

In der Gesamtpopulation lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik bei 40,8 % im Interventionsarm versus 24,3 % im Kontrollarm (QLQ-LC13), bzw. bei 43,1 % im Interventionsarm versus 29 % im Kontrollarm (QLQ-C30). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik lag bei 51,3 % im Interventionsarm versus 58,3 % im Kontrollarm (QLQ-LC13), bzw. bei 36,1 % im Interventionsarm versus 47,8 % im Kontrollarm (QLQ-C30). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 10,3 Monate im

Interventionsarm versus 2,9 Monate im Kontrollarm (QLC-LC13). Diese Unterschiede sind statistisch signifikant (QLC-LC13: $p = 0,015$; QLQ-C30: $p < 0,001$).

Es wurden zudem Subgruppeneffekte nach EGFR-Mutationsstatus beobachtet (Interaktionstests: Verbesserung der Symptomatik: $p = 0,020$ (QLQ-LC13) bzw. $p = 0,021$ (QLQ-C30); Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik: $p = 0,003$ (QLQ-LC13) bzw. $p = 0,002$ (QLQ-C30). Daher werden für die Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse der Subgruppen herangezogen.

Die Subgruppeneffekte zeigten sich zwischen Patienten, bei denen entweder eine EGFR-Mutation Del19 oder eine EGFR-Mutation L858R vorliegt (Subgruppe EGFR Del19/L858R) und Patienten mit anderen EGFR Mutationen. In der Subgruppe EGFR Del19/L858R lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik bei 42,6 % im Interventionsarm versus 21,9 % im Kontrollarm (QLQ-LC13; $p = 0,002$), bzw. bei 45,6 % im Interventionsarm versus 27,1 % im Kontrollarm (QLQ-C30; $p = 0,005$). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik lag bei 47,1 % im Interventionsarm versus 58,7 % im Kontrollarm (QLQ-LC13; $p < 0,001$), bzw. bei 33,3 % im Interventionsarm versus 50 % im Kontrollarm (QLQ-C30; $p < 0,001$). In der Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen ergaben sich für den Endpunkt Dyspnoe keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Husten

Für den Endpunkt Husten zeigten sich in der Gesamtpopulation statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Afatinib. Eine Verbesserung der Symptomatik trat bei 55,5 % der Patienten des Interventionsarms versus 36,2 % der Patienten des Kontrollarms auf ($p = 0,003$). Der Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Symptomatik betrug 33,9 % im Interventionsarm versus 38,3 % im Kontrollarm ($p = 0,007$).

Schmerzen (Arm/Schulter)

Für den Endpunkt Schmerzen (Arm/Schulter) wurde in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib beobachtet: Eine Verbesserung der Symptomatik zeigte sich bei 30,3 % der Patienten des Interventionsarms versus bei 17,8 % der Patienten des Kontrollarms ($p = 0,022$).

Schmerzen (Brust)

Für den Endpunkt Schmerzen (Brust) trat in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib auf: Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik betrug 34,3 % im Interventionsarm versus 39,1 % im Kontrollarm ($p = 0,023$).

Haarausfall

Für den Endpunkt Haarausfall zeigte sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Afatinib: Die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik lag bei 3,5 Monaten im Interventionsarm versus 1,7 Monaten im Kontrollarm ($p < 0,001$).

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue wurde in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib beobachtet: Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik lag bei 63,5 % im Interventionsarm versus 69,6 % im Kontrollarm und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 3 Monate im Interventionsarm versus 1,7 Monate im Kontrollarm ($p = 0,009$). Zudem zeigte sich ein Hinweis auf Subgruppeneffekte in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus (Interaktionstests: Verbesserung der Symptomatik:

$p = 0,009$; Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik: $p = 0,077$). Für die Bewertung Zusatznutzens werden daher die Ergebnisse der Subgruppen herangezogen.

In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 lag der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik bei 63,7 % im Interventionsarm versus 78,9 % im Kontrollarm ($p = 0,002$). In den Subgruppen der Patienten mit EGFR-Mutation L858R oder anderen EGFR-Mutationen ergaben sich für den Endpunkt Fatigue keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen trat in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib auf: Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik betrug 22 % im Interventionsarm versus 8,4 % im Kontrollarm ($p = 0,005$). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik lag bei 53,5 % im Interventionsarm versus 64,3 % im Kontrollarm und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 7,4 Monate im Interventionsarm versus 2,1 Monate im Kontrollarm ($p < 0,001$).

Mundschmerzen

Für den Endpunkt Mundschmerzen zeigte sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Afatinib: Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik lag bei 84,3 % im Interventionsarm versus 59,1 % im Kontrollarm und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 0,8 Monate im Interventionsarm versus 2,9 Monate im Kontrollarm ($p < 0,001$).

Schluckbeschwerden

Für den Endpunkt Schluckbeschwerden zeigte sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Afatinib: Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik lag bei 61,7 % im Interventionsarm versus 37,4 % im Kontrollarm und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 2,8 Monate im Interventionsarm versus 10,4 Monate im Kontrollarm ($p < 0,001$).

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö trat in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Afatinib auf: Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik betrug 5 % im Interventionsarm versus 15 % im Kontrollarm ($p = 0,004$). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik lag bei 90,4 % im Interventionsarm versus 26,1 % im Kontrollarm und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 0,8 Monate im Interventionsarm versus 13,7 Monate im Kontrollarm ($p < 0,001$).

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die Lebensqualität der Patienten wurde mit den Funktionskalen des onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben, unter Verwendung der Operationalisierungen Verbesserung der Symptomatik (Verbesserung des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert) und Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert). Subgruppeneffekte nach EGFR-Mutationsstatus wurden für alle Endpunkte der Funktionskalen und für beide Operationalisierungen untersucht.

Für den Endpunkt Körperliche Funktion wurden für beide Operationalisierungen Unterschiede zugunsten von Afatinib beobachtet.

In der Gesamtpopulation lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der körperlichen Funktion bei 24,3 % im Interventionsarm versus 11,2 % im Kontrollarm ($p = 0,009$). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktion lag bei 58,7 % im Interventionsarm versus 60,9 % im Kontrollarm und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 5,6 Monate im Interventionsarm versus 2,8 Monate im Kontrollarm ($p = 0,035$). Zudem zeigte sich ein Hinweis auf Subgruppeneffekte in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus (Interaktionstests: Verbesserung der Symptomatik: $p = 0,143$; Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik: $p = 0,006$). Für die Bewertung Zusatznutzens werden daher die Ergebnisse der Subgruppen herangezogen.

In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der körperlichen Funktion bei 27,1 % im Interventionsarm versus 8,9 % im Kontrollarm ($p = 0,015$). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktion lag bei 50,4 % im Interventionsarm versus 68,4 % im Kontrollarm ($p < 0,001$). In den Subgruppen der Patienten mit EGFR-Mutation L858R oder anderen EGFR-Mutationen ergaben sich für den Endpunkt Körperliche Funktion keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die anderen Endpunkte zur Lebensqualität wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Gesamtpopulation und auch keine relevanten Subgruppeneffekte beobachtet.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zur Lebensqualität ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der fehlenden Verblindung der Studie LUX-Lung 3 ergibt.

EQ-5D

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde auch mit dem generischen Fragebogen EQ-5D erhoben. Allerdings wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Ergebnisse für die einzelnen Skalen des Fragebogens vorgelegt. Zudem wurden für die Ergebnisse zur VAS (visuelle Analogskala zur Bewertung des Gesundheitszustands) keine Subgruppenanalysen vorgelegt, obwohl die Ergebnisse des onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 relevante Effektmodifikationen zeigten. Die Daten zum EQ-5D werden daher in der Bewertung des G-BA nicht herangezogen.

Nebenwirkungen

Den erwünschten Effekten von Afatinib stehen unerwünschte Ereignisse (UE) gegenüber. Ein Vergleich der Nebenwirkungen zwischen den Studienarmen wird jedoch durch deutliche Unterschiede in der Beobachtungsdauer erschwert. So betrug die mediane Behandlungszeit 336 Tage im Interventionsarm versus 105 Tage im Kontrollarm. Die Erhebung von Daten zu Nebenwirkungen erfolgte bis zu 28 Tage nach Behandlungsende. Daraus ergibt sich eine fast dreimal längere Beobachtungszeit im Interventionsarm verglichen mit dem Kontrollarm. In der Bewertung des G-BA werden daher keine quantitativen statistischen Analysen zum Vergleich der Ergebnisse in den beiden Studienarmen durchgeführt, sondern lediglich die jeweils beobachteten naiven Proportionen dargestellt. Aufgrund der bereits für die Gesamtpopulation bestehenden Unsicherheit der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wurden auch keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Auf Basis der naiven Proportionen zeigten sich zwischen den Studienarmen keine bedeutsamen Unterschiede bei den Häufigkeiten der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, mindestens einem UE mit CTCAE-Schweregrad 3 oder 4, bzw. mindestens einem unerwünschten Ereignis, das zu einem Studienabbruch führt.

Bei den häufigen schweren Nebenwirkungen (Nebenwirkungen mit CTCAE-Grad ≥ 3 , die bei ≥ 5 % der Patienten mindestens eines Studienarms auftraten) zeigten sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschiedliche therapiespezifische Schwerpunkte im Nebenwirkungsprofil. Geringere Raten im Interventionsarm verglichen mit dem Kontrollarm lagen vor bei Fatigue (2,2 % versus 9,9 %), Neutropenie (0,9 % versus 16,2 %) und Leukopenie (0,4 % versus 8,1 %). Höhere Raten im Interventionsarm verglichen mit dem Kontrollarm traten auf bei Diarrhö (14,8 % versus 1,8 %, Hautausschlag (13,1 % versus 0 %) und Nagelveränderung (11,4 % versus 0 %).

In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ergibt sich im Hinblick auf die Bewertung des Zusatznutzens weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Afatinib.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer sowie aus der fehlenden Verblindung der Studie LUX-Lung 3 ergibt.

Fazit:

a) Patienten mit EGFR-Mutation Del19

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegt für Afatinib in der Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19 ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor. Die Einstufung des Ausmaßes als beträchtlich ergibt sich insbesondere aus der moderaten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Zudem liegen überwiegend positive Effekte bezogen auf die Symptomatik sowie ein positiver Effekt in Bezug auf die Lebensqualität (Endpunkt "Körperliche Funktion") vor. Eine Einstufung des Ausmaßes als erheblich ist nicht gerechtfertigt, auch da keine Heilung der Erkrankung, langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht wird.

Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird als Hinweis eingestuft. Hierbei wird zum einen dem geringen Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben Rechnung getragen, zum anderen aber auch das hohe Verzerrungspotential bei den Endpunkten zu Symptomatik und Nebenwirkungen sowie das Vorliegen von nur einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie berücksichtigt.

b) Patienten mit EGFR-Mutation L858R

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegt für Afatinib in der Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R ein geringer Zusatznutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor. Die Einstufung des Ausmaßes als gering berücksichtigt, dass bei Abwägung der Effekte zur Symptomatik die positiven Effekte überwiegen, die vorliegenden Symptome jedoch nicht als schwerwiegend betrachtet werden. Zudem lagen keine Verlängerung des Gesamtüberlebens und keine Verbesserung der Lebensqualität vor.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials bei den Endpunkten zur Symptomatik und zu den Nebenwirkungen wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt eingestuft.

c) Patienten mit anderen EGFR-Mutationen

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegt für Afatinib in der Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen ein geringerer Nutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor. Diese Einstufung trägt der Verringerung des Gesamtüberlebens in der Patientengruppe mit anderen EGFR-

Mutationen Rechnung. Aufgrund der unterschiedlichen Mutationen innerhalb der Subgruppe ist nicht ausgeschlossen, dass für verschiedene einzelne Mutationen Ergebnisse mit unterschiedlicher Effektrichtung vorliegen können.

Die Wahrscheinlichkeit wird als Hinweis eingestuft. Hierbei wird zum einen das geringe Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigt, zum anderen aber auch das Vorliegen von nur einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie.

2) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

3) Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:

Für mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Afatinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn.65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz.

Die Nutzenbewertung zu Afatinib beruht auf den vorliegenden Ergebnissen der Studie LUX-Lung 3, die zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen war. Die im Studienprotokoll geplante finale Auswertung des Gesamtüberlebens liegt noch nicht vor. Auch im Hinblick auf die in einer Interimsanalyse beobachteten Unterschiede im Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus bestehen weiterhin Unsicherheiten. Auf Basis der finalen Analyse zum Gesamtüberleben ist eine höhere Aussagesicherheit für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu erwarten. Auch wird erwartet, dass weitere, differenzierte Ergebnisse im Hinblick auf die heterogene Gruppe der

Patienten mit anderen EGFR-Mutationen vorgelegt werden. Der G-BA hält daher eine Befristung des Zusatznutzens bis zum 15. Mai 2015 für gerechtfertigt.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Afatinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Afatinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Afatinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die in der Dossierbewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Afatinib darf nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Beginn einer Behandlung mit Afatinib sollte regelhaft der EGFR-Mutationsstatus vorliegen. Die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus muss in einer qualitätsgesicherten Laboreinrichtung und mit einem validierten und robusten Verfahren erfolgen, um falsch negative oder falsch positive Ergebnisse zu vermeiden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2014).

Ist in der jeweiligen Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wurde als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) wurde eine KOF von 1,89 m² zugrunde gelegt. Die KOF wurde mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 75,6 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2009 errechnet. Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren aufgrund des Anwendungsgebietes nicht zu berücksichtigen.

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 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 bzw. nach Stückzahl bei einzeln abgeteilten Darreichungsformen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden 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 Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für ein Nachweisverfahren zum EGFR-Mutationsstatus wurden nicht berücksichtigt, da angenommen wird, dass sowohl Patienten, die mit Afatinib, als auch Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden, einmalig auf EGFR-Mutationsstatus des NSCLC getestet werden. Daher fallen diese Kosten sowohl bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels als auch bei den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Demnach besteht kein regelhafter Unterschied hinsichtlich dieser zusätzlichen Kosten.

3. Bürokratiekosten

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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 31. Oktober 2012 eingegangen am 5. November 2012 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Januar 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. Januar 2013 statt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat im Zuge weiterführender Beratungen für den Wirkstoff Afatinib die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen“ am 27. August 2013 modifiziert, der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 27. August 2013 über die zweckmäßige Vergleichstherapie informiert.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. Oktober 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 15. November 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Afatinib ist der 15. November 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. November 2013 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 Afatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Februar 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Februar 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 10. März 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 25. März 2014 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 29. April 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 8. Mai 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2013	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	14. Januar 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	18. März 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. März 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. April 2014 15. April 2014 22. April 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	29. April 2014	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	8. Mai 2014	Beschlussfassung über die Änderung der An- lage XII AM-RL

Berlin, den 8. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

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 – Afatinib

Vom 8. Mai 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 8. Mai 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 29. April 2014 (BAnz AT 20.05.2014 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Afatinib wie folgt ergänzt:**

Afatinib

Beschluss vom: 8. Mai 2014

In Kraft getreten am: 8. Mai 2014

BAnz AT 06.06.2014 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes

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

a) Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:

Hinweis für einen geringeren Nutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten^{1,2,3,4}:

Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)	Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)	Intervention vs. Kontrolle
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)	Monate Median [95%-KI]	Monate Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert AD ⁵
Subgruppe: EGFR- Mutation Del19	N = 113	N = 57	
1. Datenschnitt (9. Februar 2012)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [18,79; n.b.]	0,58 [0,31; 1,07] p = 0,075
2. Datenschnitt (21. Januar 2013)	31,57 [k.A.]	21,13 [k.A.]	0,55 [0,36; 0,85] p = 0,006 AD: 10,44 Monate
Subgruppe: EGFR- Mutation L858R	N = 91	N = 47	
1. Datenschnitt (9. Februar 2012)	n.b. [17,71; n.b.]	n.b. [21,2; n.b.]	1,77 [0,84; 3,76] p = 0,130
2. Datenschnitt (21. Januar 2013)	27,17 [k.A.]	n.b. [k.A.]	1,30 [0,76; 2,23] p = 0,332
Subgruppe: andere EGFR-Mutationen	N = 26	N = 11	
1. Datenschnitt (9. Februar 2012)	15,41 [7,49; 24,90]	19,65 [6,77; n.b.]	1,99 [0,66; 6,01] p = 0,213
2. Datenschnitt (21. Januar 2013)	15,93 [k.A.]	n.b. [k.A.]	3,08 [1,04; 9,15] p = 0,034

¹ Daten für die Zielpopulation der Studie LUX-Lung 3 aus der Dossierbewertung des IQWiG (A13-41), dem EPAR und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

² In die Studie eingeschlossen waren noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 bis 1.

³ Soweit nicht anders angegeben, sind Ergebnisse zum ersten Datenschnitt (09.02.2012) dargestellt.

⁴ Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich die Ergebnisse auf die Gesamtpopulation. Subgruppen nach EGFR-Mutationsstatus werden dargestellt, wenn für zumindest eine Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts ein Beleg für eine Interaktion vorlag (p-Wert des Interaktionstests <0,05).

⁵ Angabe der absoluten Differenz nur bei statistisch signifikanten Ergebnissen (p < 0,05).

Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)	Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)	Intervention vs. Kontrolle		
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
PFS	N	Monate Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95%-KI] p-Wert AD ⁵
Subgruppe: EGFR-Mutation Del19	113	13,70 [k.A.] 67 (59,3 %)	57	5,55 [k.A.] 35 (61,4 %)	0,28 [0,18; 0,44] p < 0,0001 AD: 8,15 Monate
Subgruppe: EGFR-Mutation L858R	91	10,84 [k.A.] 63 (69,2 %)	47	8,11 [k.A.] 26 (55,3 %)	0,73 [0,46; 1,17] p = 0,1871
Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen	26	2,76 [k.A.] 22 (84,6 %)	11	9,92 [k.A.] 8 (72,7 %)	1,89 [0,84; 4,28] p = 0,1198
Verbesserung der Symptomatik: EORTC QLQ-LC13					
Verbesserung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	N	Patienten mit Ereignissen ⁶ n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95%-KI] ⁷ p-Wert AD ⁵
Dyspnoe					
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation Del19 oder L858R</i>	195	83 (42,6 %)	96	21 (21,9 %)	0,51 [0,34; 0,78] p = 0,002 AD: 20,7 %
<i>Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen</i>	23	6 (26,1 %)	11	5 (45,5 %)	1,75 [0,68; 4,55] p = 0,249
Bluthusten	218	24 (11,0 %)	107	11 (10,3 %)	0,93 [0,48; 1,82] p = 0,842
Husten	218	121 (55,5 %)	105	38 (36,2 %)	0,65 [0,49; 0,86] p = 0,003 AD: 19,3 %
Schmerzen (Arm/Schulter)	218	66 (30,3 %)	107	19 (17,8 %)	0,59 [0,37; 0,93] p = 0,022 AD: 12,5 %

⁶ Responderanalyse: Anteil der Patienten, die während des Studienverlaufs im Mittel über alle Zeitpunkte, zu denen sie den Fragebogen ausgefüllt haben, eine Verbesserung des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben.

⁷ Ereignisanteil Afatinib / Chemotherapie; Kehrwerte der Effektschätzer und der KI-Grenzen zur Veranschaulichung der Effektrichtung im Vergleich mit Operationalisierung „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik“; Werte <1 zugunsten von Afatinib.

Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)		Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)		Intervention vs. Kontrolle
Verbesserung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	N	Patienten mit Ereignissen⁶ n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95%-KI]⁷ p-Wert AD⁵
Schmerzen (Brust)	218	91 (41,7 %)	107	36 (33,6 %)	0,81 [0,59; 1,10] p = 0,171
Schmerzen (andere)	207	66 (31,9 %)	98	30 (30,6 %)	0,96 [0,67; 1,37] p = 0,824
Haarausfall	218	20 (9,2 %)	107	6 (5,6 %)	0,61 [0,25; 1,47] p = 0,274
Mundschmerzen	216	16 (7,4 %)	106	9 (8,5 %)	1,15 [0,52; 2,50] p = 0,733
Periphere Neuropathie	218	22 (10,1 %)	107	9 (8,4 %)	0,83 [0,40; 1,75] p = 0,630
Schluckbeschwerden	218	17 (7,8 %)	107	12 (11,2 %)	1,43 [0,71; 2,94] p = 0,310
Verbesserung der Symptomatik: EORTC QLQ-C30					
Verbesserung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	N	Patienten mit Ereignissen⁶ n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95%-KI]⁷ p-Wert AD⁵
Dyspnoe					
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation Del19 oder L858R</i>	195	89 (45,6 %)	96	26 (27,1 %)	0,59 [0,41; 0,85] p = 0,005 AD: 18,5 %
<i>Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen</i>	23	5 (21,7 %)	11	5 (45,5 %)	2,08 [0,76; 5,88] p = 0,152
Fatigue	218	77 (35,3 %)	107	27 (25,2 %)	0,71 [0,49; 1,04] p = 0,077
Schlaflosigkeit	218	100 (45,9 %)	106	40 (37,7 %)	0,82 [0,62; 1,09] p = 0,178
Schmerzen	218	74 (33,9 %)	107	30 (28,0 %)	0,83 [0,58; 1,18] p = 0,292
Appetitverlust	218	64 (29,4 %)	107	27 (25,2 %)	0,86 [0,58; 1,27] p = 0,442
Diarrhö	218	11 (5,0 %)	107	16 (15,0 %)	2,94 [1,43; 6,25] p = 0,004 AD: -10 %

Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)		Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignissen ⁶ n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Verbesserung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30)					RR [95%-KI]⁷ p-Wert AD⁵
Übelkeit und Erbrechen	218	48 (22,0 %)	107	9 (8,4 %)	0,38 [0,19; 0,75] p = 0,005 AD: 13,6 %
Verstopfung	218	69 (31,7 %)	106	25 (23,6 %)	0,75 [0,50; 1,11] p = 0,144
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik: EORTC QLQ-LC13					
Zeit bis zur Ver- schlechterung der Symptomatik (E- ORTC QLQ-LC13)	N	Monate⁸ Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95%-KI]⁹ p-Wert AD⁵
Dyspnoe					
<i>Subgruppe: EGFR- Mutation Del19 oder L858R</i>	204	96 (47,1 %)	104	61 (58,7 %)	0,55 [0,40; 0,77] p < 0,001 AD: -11,6 %
<i>Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen</i>	26	22 (84,6 %)	11	6 (54,5 %)	2,37 [0,96; 5,85] p = 0,055
Bluthusten	230	n.b. 45 (19,6 %)	115	n.b. 11 (9,6 %)	1,75 [0,89; 3,43] p = 0,101
Husten	230	n.b. [15,2; n.b.] 78 (33,9 %)	115	8,0 [4,44; n.b.] 44 (38,3 %)	0,60 [0,41; 0,87] p = 0,007 AD: -4,4 %
Schmerzen (Arm/Schulter)	230	10,4 [k.A.] 109 (47,4 %)	115	n.b. 43 (37,4 %)	0,94 [0,65; 1,34] p = 0,721
Schmerzen (Brust)	230	n.b. 79 (34,3 %)	115	8,3 [k.A.] 45 (39,1 %)	0,65 [0,44; 0,94] p = 0,023 AD: -4,8 %
Schmerzen (andere)	230	4,9 [k.A.] 129 (56,1 %)	115	6,2 [k.A.] 49 (42,6 %)	1,09 [0,78; 1,52] p = 0,621
Haarausfall	230	3,5 [k.A.] 154 (67 %)	115	1,7 [k.A.] 77 (67 %)	0,61 [0,46; 0,81] p < 0,001 AD: 1,8 Monate

⁸ Keine Angaben zu medianen Zeiten für Subgruppen der Gesamtpopulation.

⁹ Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.

Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)		Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)		Intervention vs. Kontrolle
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (E-ORTC QLQ-LC13)	N	Monate⁸ Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95%-KI]⁹ p-Wert AD⁵
Mundschmerzen	230	0,8 [k.A.] 194 (84,3 %)	115	2,9 [k.A.] 68 (59,1 %)	2,47 [1,86; 3,28] p < 0,001 AD: -2,1 Monate AD: 25,2 %
Periphere Neuropathie	230	2,9 [k.A.] 155 (67,4 %)	115	5,1 [k.A.] 64 (55,7 %)	1,24 [0,92; 1,67] p = 0,156
Schluckbeschwerden	230	2,8 [k.A.] 142 (61,7 %)	115	10,4 [k.A.] 43 (37,4 %)	1,85 [1,31; 2,61] p < 0,001 AD: -7,6 Monate AD: 24,3 %
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik: EORTC QLQ-C30					
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (E-ORTC QLQ-C30)	N	Monate⁸ Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95%-KI]⁹ p-Wert AD⁵
Dyspnoe					
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation Del19 oder L858R</i>	204	68 (33,3 %)	104	52 (50,0 %)	0,39 [0,27; 0,56] p < 0,001 AD: -16,7 %
<i>Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen</i>	26	15 (57,7 %)	11	3 (27,3 %)	2,84 [0,82; 9,83] p = 0,086
Fatigue					
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation Del19</i>	113	72 (63,7 %)	57	45 (78,9 %)	0,55 [0,37; 0,80] p = 0,002 AD: -15,2 %
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation L858R</i>	91	52 (57,1 %)	47	27 (57,4 %)	0,69 [0,43; 1,11] p = 0,122
<i>Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen</i>	26	22 (84,6 %)	11	8 (72,7 %)	1,56 [0,69; 3,51] p = 0,282
Schlaflosigkeit	230	9,7 [k.A.] 114 (49,6 %)	115	20,5 [k.A.] 45 (39,1 %)	1,00 [0,70; 1,43] p = 0,993

Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)		Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate ⁸ Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (E-ORTC QLQ-C30)					HR [95%-KI] ⁹ p-Wert AD ⁵
Schmerzen	230	4,2 [2,79; 5,59] 144 (62,6 %)	115	3,09 [2,17; 3,98] 72 (62,6 %)	0,82 [0,62; 1,10] p = 0,191
Appetitverlust	230	3,8 [k.A.] 136 (59,1 %)	115	2,8 [k.A.] 69 (60,0 %)	0,84 [0,62; 1,13] p = 0,241
Diarrhö	230	0,8 [k.A.] 208 (90,4 %)	115	13,7 [k.A.] 30 (26,1 %)	7,74 [5,15; 11,63] p < 0,001 AD: -12,9 Monate AD: 64,3 %
Übelkeit und Erbrechen	230	7,4 [k.A.] 123 (53,5 %)	115	2,1 [k.A.] 74 (64,3 %)	0,55 [0,40; 0,74] p < 0,001 AD: 5,3 Monate AD: -10,8 %
Verstopfung	230	14,1 [k.A.] 102 (44,3 %)	115	7,6 [k.A.] 48 (41,7 %)	0,73 [0,51; 1,04] p = 0,077
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Verbesserung der Lebensqualität: EORTC QLQ-C30					
Verbesserung der Lebensqualität (E-ORTC QLQ-C30)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95%-KI] p-Wert AD ⁵
Globaler Gesundheitsstatus	218	57 (26,1 %)	107	22 (20,6 %)	0,79 [0,51; 1,22] p = 0,278
Emotionale Funktion	218	77 (35,3 %)	107	35 (32,7 %)	0,93 [0,67; 1,28] p = 0,644
Kognitive Funktion	218	38 (17,4 %)	107	17 (15,9 %)	0,91 [0,54; 1,54] p = 0,728
Körperliche Funktion					
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation Del19</i>	107	29 (27,1 %)	56	5 (8,9 %)	0,33 [0,13; 0,81] p = 0,015 AD: 18,2 %
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation L858R</i>	88	20 (22,7 %)	40	4 (10,0 %)	0,44 [0,16; 1,20] p = 0,110
<i>Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen</i>	23	4 (17,4 %)	11	3 (27,3 %)	1,56 [0,42; 5,88] p = 0,502

Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)		Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Verbesserung der Lebensqualität (E-ORTC QLQ-C30)					RR [95%-KI] p-Wert AD⁵
Rollenfunktion	218	65 (29,8 %)	107	28 (26,2 %)	0,88 [0,60; 1,28] p = 0,498
Soziale Funktion	217	62 (28,6 %)	107	30 (28,0 %)	0,98 [0,68; 1,43] p = 0,920
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität: EORTC QLQ-C30					
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	N	Monate Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95%-KI] p-Wert AD⁵
Globaler Gesundheitsstatus	230	3,5 [k.A.] 142 (61,7 %)	115	3,8 [k.A.] 65 (56,5 %)	1,01 [0,75; 1,37] p = 0,930
Emotionale Funktion	230	11,1 [k.A.] 112 (48,7 %)	115	8,5 [k.A.] 45 (39,1 %)	0,93 [0,65; 1,32] p = 0,677
Kognitive Funktion	230	4,9 [k.A.] 142 (61,7 %)	115	3,1 [k.A.] 68 (59,1 %)	0,77 [0,57; 1,04] p = 0,086
Körperliche Funktion					
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation Del19</i>	113	57 (50,4 %)	57	39 (68,4 %)	0,49 [0,32; 0,74] p < 0,001 AD: -18 %
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation L858R</i>	91	58 (63,7 %)	47	25 (53,2 %)	0,85 [0,53; 1,36] p = 0,492
<i>Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen</i>	26	20 (76,9 %)	11	6 (54,5 %)	1,98 [0,79; 4,94] p = 0,137
Rollenfunktion	230	2,9 [k.A.] 152 (66,1 %)	115	2,4 [k.A.] 70 (60,9 %)	0,93 [0,70; 1,24] p = 0,617
Soziale Funktion	230	4,8 [k.A.] 133 (57,8 %)	115	3,5 [k.A.] 62 (53,9 %)	0,97 [0,71; 1,31] p = 0,823
EQ-5D					
Keine auswertbaren Ergebnisse verfügbar.					

Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)	Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)	Intervention vs. Kontrolle
Nebenwirkungen			
Patienten mit Ereignissen	n (%) N = 229	n (%) N = 111	
UE	229 (100 %)	109 (98,2 %)	
SUE	66 (28,8 %)	25 (22,5 %)	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4	139 (60,7 %)	63 (56,8 %)	
Therapieabbruch aufgrund UE	32 (14,0 %)	17 (15,3 %)	
UE mit CTCAE Grad 3, die in ≥ 5 % aller Patienten einer Behandlungsgruppe auftraten			
Diarrhö	34 (14,8 %)	2 (1,8 %)	
Hautausschlag	30 (13,1 %)	0 (0,0 %)	
Nagelveränderung (Paronychie)	26 (11,4 %)	0 (0,0 %)	
Fatigue	5 (2,2 %)	11 (9,9 %)	
Neutropenie	2 (0,9 %)	18 (16,2 %)	
Leukopenie	1 (0,4 %)	9 (8,1 %)	

Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events. HR: Hazard Ratio. N: Anzahl ausgewerteter Patienten. n: Anzahl Patienten mit Ereignis. n.b.: nicht berechenbar. k.A.: keine Angabe. KI: Konfidenzintervall. HR: Hazard Ratio. RR: Relatives Risiko. UE: unerwünschtes Ereignis. SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Zusammenfassende Übersicht¹⁰:

Endpunkt	Patientengruppe	Vorteil bzw. Nachteil von Afatinib ¹¹
Mortalität		
Gesamtüberleben	Subgruppe: EGFR-Mutation Del19	Vorteil
	Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen	Nachteil
Morbidität		
PFS	Subgruppe: EGFR-Mutation Del19	Vorteil
Dyspnoe (beide Fragebögen und jeweils beide Operationalisierungen)	Subgruppe: EGFR-Mutation Del19 oder L858R	Vorteil
Husten (beide Operationalisierungen)	Gesamtpopulation	Vorteil
Schmerzen in Arm/Schulter (Verbesserung)	Gesamtpopulation	Vorteil
Schmerzen in Brust (Zeit bis zur Verschlechterung)	Gesamtpopulation	Vorteil
Haarausfall (Zeit bis zur Verschlechterung)	Gesamtpopulation	Vorteil
Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung)	Subgruppe: EGFR-Mutation Del19	Vorteil
Übelkeit und Erbrechen (beide Operationalisierungen)	Gesamtpopulation	Vorteil
Mundschmerzen (Zeit bis zur Verschlechterung)	Gesamtpopulation	Nachteil
Schluckbeschwerden (Zeit bis zur Verschlechterung)	Gesamtpopulation	Nachteil
Diarrhö (beide Operationalisierungen)	Gesamtpopulation	Nachteil
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Körperliche Funktion (beide Operationalisierungen)	Subgruppe: EGFR-Mutation Del19	Vorteil

¹⁰ Dargestellt werden Endpunkte der Studie LUX-Lung 3, bei denen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vorlagen.

¹¹ Vergleich mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed.

2) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

- Gemcitabin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3) Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Gefitinib oder Erlotinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

1) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1:

Anzahl: ca. 530 - 3630 Patienten, davon:

a) Patienten mit EGFR-Mutation Del19:

Anzahl: ca. 320 - 2180 Patienten

b) Patienten mit EGFR-Mutation L858R:

Anzahl: ca. 120 - 830 Patienten

c) Patienten mit anderen EGFR-Mutationen:

Anzahl: ca. 90 - 620 Patienten

2) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

Anzahl: ca. 70 - 1180 Patienten

3) Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:

Anzahl: ca. 40 - 170 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 Giotrif® (Wirkstoff: Afatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. März 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Afatinib darf nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Beginn einer Behandlung mit Afatinib sollte regelhaft der EGFR-Mutationsstatus vorliegen. Die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus muss in einer qualitätsgesicherten Laboreinrichtung und mit einem validierten und robusten Verfahren erfolgen, um falsch negative oder falsch positive Ergebnisse zu vermeiden.

4. Therapiekosten

Zusammenfassende Darstellung für die Patientengruppen 1), 2) und 3)¹²:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Afatinib	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹²				
Gefitinib	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Erlotinib	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gemcitabin (Monotherapie)	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3	39
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17

¹² Maßgeblich ist die für die jeweilige Patientengruppe bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag ¹³ (mg)	Verbrauch pro Behandlungstag nach Wirkstärke	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel				
Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365 Tabletten mit 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹²				
Gefitinib	250 mg	250 mg	1 x 250 mg	365 Tabletten mit 250 mg
Erlotinib	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365 Tabletten mit 150 mg
Gemcitabin (Monotherapie)	1000 mg/m ² KOF	1 890 mg	2 x 1000 mg	78 Durchstechflaschen mit 1000 mg
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Cisplatin (Spanne)	75 - 100 mg/m ² KOF	141,75 - 189 mg	1 x 100 mg + 1x 50 mg bis 2 x 100 mg	17 Durchstechflaschen mit 100 mg + 17 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 100 mg
Vinorelbin	25 - 30 mg/m ² KOF	47,25 - 56,7 mg	1 x 50 mg bis 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 50 mg + 34 Durchstechflaschen mit 10 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m ² KOF	2 362,5 mg	2 x 1000 mg + 2 x 200 mg	68 Durchstechflaschen mit 1000 mg + 68 Durchstechflaschen mit 200 mg
Docetaxel	75 mg/m ² KOF	141,75 mg	1 x 160 mg	17 Durchstechflaschen mit 160 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² KOF	330,75 mg	1 x 300 mg + 2 x 30 mg	17 Durchstechflaschen mit 300 mg + 34 Durchstechflaschen mit 30 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² KOF	945 mg	2 x 500 mg	34 Durchstechflaschen mit 500 mg

¹³ Dosis-Berechnung mit einer Körperoberfläche (KOF) von 1,89 m²

Kosten:

Kosten der Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹⁴	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Afatinib	3 231,89 €	3 048,79 € [1,80 € ¹⁵ ; 181,30 € ¹⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹²		
Gefitinib	3 458,64 €	3 262,59 € [1,80 € ¹⁵ ; 194,25 € ¹⁶]
Erlotinib	2 887,67 €	2 663,71 € [1,80 € ¹⁵ ; 222,16 € ¹⁶]
Gemcitabin (Monotherapie)	74,21 €	69,41 € [1,80 € ¹⁵ ; 3,00 € ¹⁶]
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum		
Cisplatin	83,74 € (100 mg)	72,73 € [1,80 € ¹⁵ ; 9,21 € ¹⁶]
	47,37 € (50 mg)	43,84 € [1,80 € ¹⁵ ; 1,73 € ¹⁶]
Vinorelbin	152,31 € (50 mg)	143,80 € [1,80 € ¹⁵ ; 6,71 € ¹⁶]
	39,25 € (10 mg)	36,11 € [1,80 € ¹⁵ ; 1,34 € ¹⁶]
Gemcitabin	74,21 € (1000 mg)	69,41 € [1,80 € ¹⁵ ; 3,00 € ¹⁶]
	28,68 € (200 mg)	26,04 € [1,80 € ¹⁵ ; 0,84 € ¹⁶]
Docetaxel	1 554,98 €	1 357,68 € [1,80 € ¹⁵ ; 195,50 € ¹⁶]
Paclitaxel	1 281,62 € (300 mg)	1 219,52 € [1,80 € ¹⁵ ; 60,3 € ¹⁶]
	138,05 € (30 mg)	130,22 € [1,80 € ¹⁵ ; 6,03 € ¹⁶]
Pemetrexed	2 533,24 €	2 077,28 € [1,80 € ¹⁵ ; 454,16 € ¹⁶]

¹⁴ Stand Lauer-Taxe: 1. April 2014

¹⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung ¹⁷	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Cisplatin	Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag ¹⁸	93,10 €	17	158,27 €
	Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag ¹⁹	34,48 € bzw. 22,51 €	17	175,85 € - 272,70 €
Paclitaxel	Prämedikation: Dexamethason 40 mg/Tag, oral ²⁰	112,40 €	17	95,54 €
	Diphenhydramin 50 mg/Tag, i.v. ²¹	55,41 €	17	28,26 €
	Ranitidin 50 mg/Tag, i.v. ²²	13,03 €	17	44,30 €
Pemetrexed	Prämedikation: Dexamethason 8 mg/Tag, oral ²³	72,01 €	51	73,45 €
	Folsäure 350 - 1000 µg/Tag, oral ²⁴	12,00 €	365	43,80 € - 109,50 €
	Vitamin B12 1000 µg/Tag, i.m. ²⁵	36,11 €	6	2,17 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Afatinib	39 743,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ¹²	
Gefitinib	39 694,85 €
Erlotinib	32 408,47 €
Gemcitabin (Monotherapie)	5 413,98 €

¹⁷ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (§ 130 SGB V und § 130a SGB V)

¹⁸ Apothekenabgabepreis: 102,36 €, 10 x 500 ml (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 17 Flaschen

¹⁹ Apothekenabgabepreis: 39,88 €, 10 x 1000 ml bzw. 25,92 €, 10 x 500 ml (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 51 - 85 Flaschen

²⁰ Apothekenabgabepreis: 123,05 €, 8 mg teilbar (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 85 Tabletten

²¹ Apothekenabgabepreis: 59,92 €, 100 x 2 ml (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 51 Ampullen

²² Apothekenabgabepreis: 15,02 €, 5 x 5 ml (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 17 Ampullen

²³ Apothekenabgabepreis: 79,18 €, 4 mg (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 102 Tabletten

²⁴ Apothekenabgabepreis: 13,90 €, 0,4 mg (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 - 912,5 Tabletten

²⁵ Apothekenabgabepreis: 41,77 €, 100 x 1 ml (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 6 Ampullen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum	
Cisplatin (Spanne)	1 981,69 € - 2 472,82 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	334,12 € - 430,97 €
Vinorelbin	4 889,20 € - 6 116,94 €
Gemcitabin	6 490,60 €
Docetaxel	23 080,56 €
Paclitaxel	25 159,32 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	168,10 €
Pemetrexed	70 627,52 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	119,42 € - 185,12 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Gemcitabin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	3	39	3 081 €
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	1	17	1 343 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	2	34	2 686 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	2	34	2 686 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	1	17	1 343 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	1	17	1 343 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	1	17	1 343 €

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 8. Mai 2014 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Mai 2015 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 8. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Afatinib**

Vom 8. Mai 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 8. Mai 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 29. April 2014 (BAnz AT 20.05.2014 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Afatinib wie folgt ergänzt:

Afatinib

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Gefitinib oder Erlotinib

oder

– Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes

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

a) Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:

Hinweis für einen geringeren Nutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten^{1, 2, 3, 4}:

Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)	Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)	Intervention vs. Kontrolle
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)	Monate Median [95 %-KI]	Monate Median [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert AD ⁵
Subgruppe: EGFR-Mutation Del19	N = 113	N = 57	
1. Datenschnitt (9. Februar 2012)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [18,79; n. b.]	0,58 [0,31; 1,07] p = 0,075
2. Datenschnitt (21. Januar 2013)	31,57 [k. A.]	21,13 [k. A.]	0,55 [0,36; 0,85] p = 0,006 AD: 10,44 Monate



Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)	Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)	Intervention vs. Kontrolle
Subgruppe: EGFR-Mutation L858R	N = 91	N = 47	
1. Datenschnitt (9. Februar 2012)	n. b. [17,71; n. b.]	n. b. [21,2; n. b.]	1,77 [0,84; 3,76] p = 0,130
2. Datenschnitt (21. Januar 2013)	27,17 [k. A.]	n. b. [k. A.]	1,30 [0,76; 2,23] p = 0,332
Subgruppe: andere EGFR-Mutationen	N = 26	N = 11	
1. Datenschnitt (9. Februar 2012)	15,41 [7,49; 24,90]	19,65 [6,77; n. b.]	1,99 [0,66; 6,01] p = 0,213
2. Datenschnitt (21. Januar 2013)	15,93 [k. A.]	n. b. [k. A.]	3,08 [1,04; 9,15] p = 0,034

Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)	Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)	Intervention vs. Kontrolle
----------	-----------------------------------	--	-------------------------------

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

PFS	N	Monate Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert AD ⁵
Subgruppe: EGFR- Mutation Del19	113	13,70 [k. A.] 67 (59,3 %)	57	5,55 [k. A.] 35 (61,4 %)	0,28 [0,18; 0,44] p < 0,0001 AD: 8,15 Monate
Subgruppe: EGFR- Mutation L858R	91	10,84 [k. A.] 63 (69,2 %)	47	8,11 [k. A.] 26 (55,3 %)	0,73 [0,46; 1,17] p = 0,1871
Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen	26	2,76 [k. A.] 22 (84,6 %)	11	9,92 [k. A.] 8 (72,7 %)	1,89 [0,84; 4,28] p = 0,1198

Verbesserung der Symptomatik: EORTC QLQ-LC13

Verbesserung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	N	Patienten mit Ereignissen ⁶ n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] ⁷ p-Wert AD ⁵
---	---	--	---	---------------------------------------	--

Dyspnoe

Subgruppe: EGFR- Mutation Del19 oder L858R	195	83 (42,6 %)	96	21 (21,9 %)	0,51 [0,34; 0,78] p = 0,002 AD: 20,7 %
Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen	23	6 (26,1 %)	11	5 (45,5 %)	1,75 [0,68; 4,55] p = 0,249
Bluthusten	218	24 (11,0 %)	107	11 (10,3 %)	0,93 [0,48; 1,82] p = 0,842
Husten	218	121 (55,5 %)	105	38 (36,2 %)	0,65 [0,49; 0,86] p = 0,003 AD: 19,3 %
Schmerzen (Arm/Schulter)	218	66 (30,3 %)	107	19 (17,8 %)	0,59 [0,37; 0,93] p = 0,022 AD: 12,5 %
Schmerzen (Brust)	218	91 (41,7 %)	107	36 (33,6 %)	0,81 [0,59; 1,10] p = 0,171
Schmerzen (andere)	207	66 (31,9 %)	98	30 (30,6 %)	0,96 [0,67; 1,37] p = 0,824
Haarausfall	218	20 (9,2 %)	107	6 (5,6 %)	0,61 [0,25; 1,47] p = 0,274
Mundschmerzen	216	16 (7,4 %)	106	9 (8,5 %)	1,15 [0,52; 2,50] p = 0,733
Periphere Neuropathie	218	22 (10,1 %)	107	9 (8,4 %)	0,83 [0,40; 1,75] p = 0,630



Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)		Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)		Intervention vs. Kontrolle
Schluckbeschwerden	218	17 (7,8 %)	107	12 (11,2 %)	1,43 [0,71; 2,94] p = 0,310
Verbesserung der Symptomatik: EORTC QLQ-C30					
Verbesserung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	N	Patienten mit Ereignissen ^b n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95%-KI] ⁷ p-Wert AD ⁵
Dyspnoe					
Subgruppe: EGFR- Mutation Del19 oder L858R	195	89 (45,6 %)	96	26 (27,1 %)	0,59 [0,41; 0,85] p = 0,005 AD: 18,5 %
Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen	23	5 (21,7 %)	11	5 (45,5 %)	2,08 [0,76; 5,88] p = 0,152
Fatigue	218	77 (35,3 %)	107	27 (25,2 %)	0,71 [0,49; 1,04] p = 0,077
Schlaflosigkeit	218	100 (45,9 %)	106	40 (37,7 %)	0,82 [0,62; 1,09] p = 0,178
Schmerzen	218	74 (33,9 %)	107	30 (28,0 %)	0,83 [0,58; 1,18] p = 0,292
Appetitverlust	218	64 (29,4 %)	107	27 (25,2 %)	0,86 [0,58; 1,27] p = 0,442
Diarrhö	218	11 (5,0 %)	107	16 (15,0 %)	2,94 [1,43; 6,25] p = 0,004 AD: -10 %
Übelkeit und Erbrechen	218	48 (22,0 %)	107	9 (8,4 %)	0,38 [0,19; 0,75] p = 0,005 AD: 13,6 %
Verstopfung	218	69 (31,7 %)	106	25 (23,6 %)	0,75 [0,50; 1,11] p = 0,144
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik: EORTC QLQ-LC13					
Zeit bis zur Verschlech- terung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	N	Monate ^b Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95%-KI] ⁸ p-Wert AD ⁵
Dyspnoe					
Subgruppe: EGFR- Mutation Del19 oder L858R	204	96 (47,1 %)	104	61 (58,7 %)	0,55 [0,40; 0,77] p < 0,001 AD: -11,6 %
Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen	26	22 (84,6 %)	11	6 (54,5 %)	2,37 [0,96; 5,85] p = 0,055
Bluthusten	230	n. b. 45 (19,6 %)	115	n. b. 11 (9,6 %)	1,75 [0,89; 3,43] p = 0,101
Husten	230	n. b. [15,2; n. b.] 78 (33,9 %)	115	8,0 [4,44; n. b.] 44 (38,3 %)	0,60 [0,41; 0,87] p = 0,007 AD: -4,4 %
Schmerzen (Arm/Schulter)	230	10,4 [k. A.] 109 (47,4 %)	115	n. b. 43 (37,4 %)	0,94 [0,65; 1,34] p = 0,721
Schmerzen (Brust)	230	n. b. 79 (34,3 %)	115	8,3 [k. A.] 45 (39,1 %)	0,65 [0,44; 0,94] p = 0,023 AD: -4,8 %
Schmerzen (andere)	230	4,9 [k. A.] 129 (56,1 %)	115	6,2 [k. A.] 49 (42,6 %)	1,09 [0,78; 1,52] p = 0,621
Haarausfall	230	3,5 [k. A.] 154 (67 %)	115	1,7 [k. A.] 77 (67 %)	0,61 [0,46; 0,81] p < 0,001 AD: 1,8 Monate



Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)		Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)		Intervention vs. Kontrolle
Mundschmerzen	230	0,8 [k. A.] 194 (84,3 %)	115	2,9 [k. A.] 68 (59,1 %)	2,47 [1,86; 3,28] p < 0,001 AD: -2,1 Monate AD: 25,2 %
Periphere Neuropathie	230	2,9 [k. A.] 155 (67,4 %)	115	5,1 [k. A.] 64 (55,7 %)	1,24 [0,92; 1,67] p = 0,156
Schluckbeschwerden	230	2,8 [k. A.] 142 (61,7 %)	115	10,4 [k. A.] 43 (37,4 %)	1,85 [1,31; 2,61] p < 0,001 AD: -7,6 Monate AD: 24,3 %

Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik: EORTC QLQ-C30

Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	N	Monate ^B Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95%-KI] ^D p-Wert AD ^E
---	---	---	---	--	---

Dyspnoe

Subgruppe: EGFR-Mutation Del19 oder L858R	204	68 (33,3 %)	104	52 (50,0 %)	0,39 [0,27; 0,56] p < 0,001 AD: -16,7 %
Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen	26	15 (57,7 %)	11	3 (27,3 %)	2,84 [0,82; 9,83] p = 0,086

Fatigue

Subgruppe: EGFR-Mutation Del19	113	72 (63,7 %)	57	45 (78,9 %)	0,55 [0,37; 0,80] p = 0,002 AD: -15,2 %
Subgruppe: EGFR-Mutation L858R	91	52 (57,1 %)	47	27 (57,4 %)	0,69 [0,43; 1,11] p = 0,122
Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen	26	22 (84,6 %)	11	8 (72,7 %)	1,56 [0,69; 3,51] p = 0,282
Schlaflosigkeit	230	9,7 [k. A.] 114 (49,6 %)	115	20,5 [k. A.] 45 (39,1 %)	1,00 [0,70; 1,43] p = 0,993
Schmerzen	230	4,2 [2,79; 5,59] 144 (62,6 %)	115	3,09 [2,17; 3,98] 72 (62,6 %)	0,82 [0,62; 1,10] p = 0,191
Appetitverlust	230	3,8 [k. A.] 136 (59,1 %)	115	2,8 [k. A.] 69 (60,0 %)	0,84 [0,62; 1,13] p = 0,241
Diarrhö	230	0,8 [k. A.] 208 (90,4 %)	115	13,7 [k. A.] 30 (26,1 %)	7,74 [5,15; 11,63] p < 0,001 AD: -12,9 Monate AD: 64,3 %
Übelkeit und Erbrechen	230	7,4 [k. A.] 123 (53,5 %)	115	2,1 [k. A.] 74 (64,3 %)	0,55 [0,40; 0,74] p < 0,001 AD: 5,3 Monate AD: -10,8 %
Verstopfung	230	14,1 [k. A.] 102 (44,3 %)	115	7,6 [k. A.] 48 (41,7 %)	0,73 [0,51; 1,04] p = 0,077



Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)		Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)		Intervention vs. Kontrolle
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Verbesserung der Lebensqualität: EORTC QLQ-C30					
Verbesserung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95%-KI] p-Wert AD ⁵
Globaler Gesundheitsstatus	218	57 (26,1 %)	107	22 (20,6 %)	0,79 [0,51; 1,22] p = 0,278
Emotionale Funktion	218	77 (35,3 %)	107	35 (32,7 %)	0,93 [0,67; 1,28] p = 0,644
Kognitive Funktion	218	38 (17,4 %)	107	17 (15,9 %)	0,91 [0,54; 1,54] p = 0,728
Körperliche Funktion					
Subgruppe: EGFR-Mutation Del19	107	29 (27,1 %)	56	5 (8,9 %)	0,33 [0,13; 0,81] p = 0,015 AD: 18,2 %
Subgruppe: EGFR-Mutation L858R	88	20 (22,7 %)	40	4 (10,0 %)	0,44 [0,16; 1,20] p = 0,110
Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen	23	4 (17,4 %)	11	3 (27,3 %)	1,56 [0,42; 5,88] p = 0,502
Rollenfunktion	218	65 (29,8 %)	107	28 (26,2 %)	0,88 [0,60; 1,28] p = 0,498
Soziale Funktion	217	62 (28,6 %)	107	30 (28,0 %)	0,98 [0,68; 1,43] p = 0,920
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität: EORTC QLQ-C30					
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	N	Monate Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95%-KI] p-Wert AD ⁵
Globaler Gesundheitsstatus	230	3,5 [k. A.] 142 (61,7 %)	115	3,8 [k. A.] 65 (56,5 %)	1,01 [0,75; 1,37] p = 0,930
Emotionale Funktion	230	11,1 [k. A.] 112 (48,7 %)	115	8,5 [k. A.] 45 (39,1 %)	0,93 [0,65; 1,32] p = 0,677
Kognitive Funktion	230	4,9 [k. A.] 142 (61,7 %)	115	3,1 [k. A.] 68 (59,1 %)	0,77 [0,57; 1,04] p = 0,086
Körperliche Funktion					
Subgruppe: EGFR-Mutation Del19	113	57 (50,4 %)	57	39 (68,4 %)	0,49 [0,32; 0,74] p < 0,001 AD: -18 %
Subgruppe: EGFR-Mutation L858R	91	58 (63,7 %)	47	25 (53,2 %)	0,85 [0,53; 1,36] p = 0,492
Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen	26	20 (76,9 %)	11	6 (54,5 %)	1,98 [0,79; 4,94] p = 0,137
Rollenfunktion	230	2,9 [k. A.] 152 (66,1 %)	115	2,4 [k. A.] 70 (60,9 %)	0,93 [0,70; 1,24] p = 0,617
Soziale Funktion	230	4,8 [k. A.] 133 (57,8 %)	115	3,5 [k. A.] 62 (53,9 %)	0,97 [0,71; 1,31] p = 0,823
EQ-5D					
Keine auswertbaren Ergebnisse verfügbar.					
Nebenwirkungen					
Patienten mit Ereignissen	n (%) N = 229		n (%) N = 111		
UE	229 (100 %)		109 (98,2 %)		



Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)	Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)	Intervention vs. Kontrolle
SUE	66 (28,8 %)	25 (22,5 %)	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4	139 (60,7 %)	63 (56,8 %)	
Therapieabbruch aufgrund UE	32 (14,0 %)	17 (15,3 %)	
UE mit CTCAE Grad 3, die in ≥ 5 % aller Patienten einer Behandlungsgruppe auftraten			
Diarrhö	34 (14,8 %)	2 (1,8 %)	
Hautausschlag	30 (13,1 %)	0 (0,0 %)	
Nagelveränderung (Paronychie)	26 (11,4 %)	0 (0,0 %)	
Fatigue	5 (2,2 %)	11 (9,9 %)	
Neutropenie	2 (0,9 %)	18 (16,2 %)	
Leukopenie	1 (0,4 %)	9 (8,1 %)	

¹ Daten für die Zielpopulation der Studie LUX-Lung 3 aus der Dossierbewertung des IQWiG (A13-41), dem EPAR und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

² In die Studie eingeschlossen waren noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 bis 1.

³ Soweit nicht anders angegeben, sind Ergebnisse zum ersten Datenschnitt (9. Februar 2012) dargestellt.

⁴ Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich die Ergebnisse auf die Gesamtpopulation. Subgruppen nach EGFR-Mutationsstatus werden dargestellt, wenn für zumindest eine Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts ein Beleg für eine Interaktion vorlag (p -Wert des Interaktionstests $< 0,05$).

⁵ Angabe der absoluten Differenz nur bei statistisch signifikanten Ergebnissen ($p < 0,05$).

⁶ Responderanalyse: Anteil der Patienten, die während des Studienverlaufs im Mittel über alle Zeitpunkte, zu denen sie den Fragebogen ausgefüllt haben, eine Verbesserung des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben.

⁷ Ereignisanteil Afatinib/Chemotherapie; Kehrwerte der Effektschätzer und der KI-Grenzen zur Veranschaulichung der Effektrichtung im Vergleich mit Operationalisierung „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik“; Werte < 1 zugunsten von Afatinib.

⁸ Keine Angaben zu medianen Zeiten für Subgruppen der Gesamtpopulation.

⁹ Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.

Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events. HR: Hazard Ratio. N: Anzahl ausgewerteter Patienten. n: Anzahl Patienten mit Ereignis. n. b.: nicht berechenbar. k. A.: keine Angabe. KI: Konfidenzintervall. HR: Hazard Ratio. RR: Relatives Risiko. UE: unerwünschtes Ereignis. SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Zusammenfassende Übersicht¹⁰:

Endpunkt	Patientengruppe	Vorteil bzw. Nachteil von Afatinib ¹¹
Mortalität		
Gesamtüberleben	Subgruppe: EGFR-Mutation Del19	Vorteil
	Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen	Nachteil
Morbidität		
PFS	Subgruppe: EGFR-Mutation Del19	Vorteil
Dyspnoe (beide Fragebögen und jeweils beide Operationalisierungen)	Subgruppe: EGFR-Mutation Del19 oder L858R	Vorteil
Husten (beide Operationalisierungen)	Gesamtpopulation	Vorteil
Schmerzen in Arm/Schulter (Verbesserung)	Gesamtpopulation	Vorteil
Schmerzen in Brust (Zeit bis zur Verschlechterung)	Gesamtpopulation	Vorteil
Haarausfall (Zeit bis zur Verschlechterung)	Gesamtpopulation	Vorteil
Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung)	Subgruppe: EGFR-Mutation Del19	Vorteil
Übelkeit und Erbrechen (beide Operationalisierungen)	Gesamtpopulation	Vorteil
Mundschmerzen (Zeit bis zur Verschlechterung)	Gesamtpopulation	Nachteil



Endpunkt	Patientengruppe	Vorteil bzw. Nachteil von Afatinib ¹¹
Schluckbeschwerden (Zeit bis zur Verschlechterung)	Gesamtpopulation	Nachteil
Diarrhö (beide Operationalisierungen)	Gesamtpopulation	Nachteil
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Körperliche Funktion (beide Operationalisierungen)	Subgruppe: EGFR-Mutation Del19	Vorteil

¹⁰ Dargestellt werden Endpunkte der Studie LUX-Lung 3, bei denen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vorliegen.

¹¹ Vergleich mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed.

2) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Gefitinib oder Erlotinib
- oder
- Gemcitabin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3) Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Gefitinib oder Erlotinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

1) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1:

Anzahl: ca. 530 – 3 630 Patienten, davon:

- a) Patienten mit EGFR-Mutation Del19:
Anzahl: ca. 320 – 2 180 Patienten
- b) Patienten mit EGFR-Mutation L858R:
Anzahl: ca. 120 – 830 Patienten
- c) Patienten mit anderen EGFR-Mutationen:
Anzahl: ca. 90 – 620 Patienten

2) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

Anzahl: ca. 70 – 1 180 Patienten

3) Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:

Anzahl: ca. 40 – 170 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 Giotrif[®] (Wirkstoff: Afatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. März 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Afatinib darf nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Beginn einer Behandlung mit Afatinib sollte regelhaft der EGFR-Mutationsstatus vorliegen. Die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus muss in einer qualitätsgesicherten Laboreinrichtung und mit einem validierten und robusten Verfahren erfolgen, um falsch negative oder falsch positive Ergebnisse zu vermeiden.

4. Therapiekosten

Zusammenfassende Darstellung für die Patientengruppen 1), 2) und 3)¹²:

Behandlungsdauer:



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Afatinib	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹²				
Gefitinib	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Erlotinib	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gemcitabin (Monotherapie)	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3	39
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17

¹² Maßgeblich ist die für die jeweilige Patientengruppe bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag ¹³ (mg)	Verbrauch pro Behandlungstag nach Wirkstärke	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel				
Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365 Tabletten mit 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹²				
Gefitinib	250 mg	250 mg	1 x 250 mg	365 Tabletten mit 250 mg
Erlotinib	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365 Tabletten mit 150 mg
Gemcitabin (Monotherapie)	1 000 mg/m ² KOF	1 890 mg	2 x 1 000 mg	78 Durchstechflaschen mit 1 000 mg
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Cisplatin (Spanne)	75 – 100 mg/m ² KOF	141,75 – 189 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg bis 2 x 100 mg	17 Durchstechflaschen mit 100 mg + 17 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 100 mg
Vinorelbin	25 – 30 mg/m ² KOF	47,25 – 56,7 mg	1 x 50 mg bis 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 50 mg + 34 Durchstechflaschen mit 10 mg



Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag ¹³ (mg)	Verbrauch pro Behandlungstag nach Wirkstärke	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Gemcitabin	1 250 mg/m ² KOF	2 362,5 mg	2 x 1 000 mg + 2 x 200 mg	68 Durchstechflaschen mit 1 000 mg + 68 Durchstechflaschen mit 200 mg
Docetaxel	75 mg/m ² KOF	141,75 mg	1 x 160 mg	17 Durchstechflaschen mit 160 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² KOF	330,75 mg	1 x 300 mg + 2 x 30 mg	17 Durchstechflaschen mit 300 mg + 34 Durchstechflaschen mit 30 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² KOF	945 mg	2 x 500 mg	34 Durchstechflaschen mit 500 mg

¹³ Dosis-Berechnung mit einer Körperoberfläche (KOF) von 1,89 m²

Kosten:

Kosten der Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹⁴	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Afatinib	3 231,89 €	3 048,79 € [1,80 € ¹⁵ ; 181,30 € ¹⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹²		
Gefitinib	3 458,64 €	3 262,59 € [1,80 € ¹⁵ ; 194,25 € ¹⁶]
Erlotinib	2 887,67 €	2 663,71 € [1,80 € ¹⁵ ; 222,16 € ¹⁶]
Gemcitabin (Monotherapie)	74,21 €	69,41 € [1,80 € ¹⁵ ; 3,00 € ¹⁶]
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum		
Cisplatin	83,74 € (100 mg)	72,73 € [1,80 € ¹⁵ ; 9,21 € ¹⁶]
	47,37 € (50 mg)	43,84 € [1,80 € ¹⁵ ; 1,73 € ¹⁶]
Vinorelbin	152,31 € (50 mg)	143,80 € [1,80 € ¹⁵ ; 6,71 € ¹⁶]
	39,25 € (10 mg)	36,11 € [1,80 € ¹⁵ ; 1,34 € ¹⁶]
Gemcitabin	74,21 € (1 000 mg)	69,41 € [1,80 € ¹⁵ ; 3,00 € ¹⁶]
	28,68 € (200 mg)	26,04 € [1,80 € ¹⁵ ; 0,84 € ¹⁶]
Docetaxel	1 554,98 €	1 357,68 € [1,80 € ¹⁵ ; 195,50 € ¹⁶]
Paclitaxel	1 281,62 € (300 mg)	1 219,52 € [1,80 € ¹⁵ ; 60,3 € ¹⁶]
	138,05 € (30 mg)	130,22 € [1,80 € ¹⁵ ; 6,03 € ¹⁶]
Pemetrexed	2 533,24 €	2 077,28 € [1,80 € ¹⁵ ; 454,16 € ¹⁶]

¹⁴ Stand Lauer-Steuer: 1. April 2014

¹⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁶ Rabatt nach § 130a SGB V



Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung ¹⁷	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Cisplatin	Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag ¹⁸	93,10 €	17	158,27 €
	Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l/Tag ¹⁹	34,48 € bzw. 22,51 €	17	175,85 € – 272,70 €
Paclitaxel	Prämedikation: Dexamethason 40 mg/Tag, oral ²⁰	112,40 €	17	95,54 €
	Diphenhydramin 50 mg/Tag, i.v. ²¹	55,41 €	17	28,26 €
	Ranitidin 50 mg/Tag, i.v. ²²	13,03 €	17	44,30 €
Pemetrexed	Prämedikation: Dexamethason 8 mg/Tag, oral ²³	72,01 €	51	73,45 €
	Folsäure 350 – 1 000 µg/Tag, oral ²⁴	12,00 €	365	43,80 € – 109,50 €
	Vitamin B12 1 000 µg/Tag, i.m. ²⁵	36,11 €	6	2,17 €

¹⁷ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (§ 130 SGB V und § 130a SGB V)

¹⁸ Apothekenabgabepreis: 102,36 €, 10 x 500 ml (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 17 Flaschen

¹⁹ Apothekenabgabepreis: 39,88 €, 10 x 1 000 ml bzw. 25,92 €, 10 x 500 ml (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 51 – 85 Flaschen

²⁰ Apothekenabgabepreis: 123,05 €, 8 mg teilbar (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 85 Tabletten

²¹ Apothekenabgabepreis: 59,92 €, 100 x 2 ml (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 51 Ampullen

²² Apothekenabgabepreis: 15,02 €, 5 x 5 ml (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 17 Ampullen

²³ Apothekenabgabepreis: 79,18 €, 4 mg (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 102 Tabletten

²⁴ Apothekenabgabepreis: 13,90 €, 0,4 mg (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 – 912,5 Tabletten

²⁵ Apothekenabgabepreis: 41,77 €, 100 x 1 ml (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 6 Ampullen

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Afatinib	39 743,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹²	
Gefitinib	39 694,85 €
Erlotinib	32 408,47 €
Gemcitabin (Monotherapie)	5 413,98 €
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum	
Cisplatin (Spanne)	1 981,69 € – 2 472,82 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	334,12 € – 430,97 €
Vinorelbin	4 889,20 € – 6 116,94 €
Gemcitabin	6 490,60 €
Docetaxel	23 080,56 €
Paclitaxel	25 159,32 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	168,10 €
Pemetrexed	70 627,52 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	119,42 € – 185,12 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Gemcitabin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	3	39	3 081 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	1	17	1 343 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	2	34	2 686 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	2	34	2 686 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	1	17	1 343 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	1	17	1 343 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	1	17	1 343 €

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 Euro pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 8. Mai 2014 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Mai 2015 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 8. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. November 2013 ein Dossier zum Wirkstoff Afatinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. Februar 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 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

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Afatinib](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Afatinib

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Afatinib
- **Handelsname:** Giotrif®
- **Therapeutisches Gebiet:** nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.02.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 10.03.2014
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2014

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-11-15-D-082)

- [Modul 1 \(542.3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-399/2013-11-14_Modul1_Afatinib.pdf)
- [Modul 2 \(558.8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-400/2013-11-14_Modul2_Afatinib.pdf)
- [Modul 3 \(1.5 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-401/2013-11-14_Modul3A_Afatinib.pdf)

- [Modul 4 \(5.4 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-402/2013-11-14_Modul4A_Afatinib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(890.7 kB, PDF\)](#) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-87/2013-11-15-D-082_Information-zur-zVT_Afatinib.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Afatinib (Giotrif®):

Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen ist:

Noch nicht vorbehandelte Patienten:

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1:
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes
- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:
Gemcitabin.

Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:

- Gefitinib oder Erlotinib.

Stand der Information: August 2013

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.02.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(1013.5 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 10.03.2014
- Mündliche Anhörung: 08.04.2014

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Afatinib - 2013-11-15-D-082*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](#)

(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

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 **10.03.2014** elektronisch an den G-BA

(nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Afatinib - 2013-11-15-D-082*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. 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 wird am 08.04.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.03.2014 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Afatinib](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Afatinib

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Afatinib
- **Handelsname:** Giotrif®
- **Therapeutisches Gebiet:** nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.02.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 10.03.2014
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2014

Bemerkungen

Hinweis: Das Datum der mündlichen Anhörung wurde geändert.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-11-15-D-082)

- [Modul 1 \(542.3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-399/2013-11-14_Modul1_Afatinib.pdf)
- [Modul 2 \(558.8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-400/2013-11-14_Modul2_Afatinib.pdf)

- **Modul 3 (1.5 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-401/2013-11-14_Modul3A_Afatinib.pdf)
- **Modul 4 (5.4 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-402/2013-11-14_Modul4A_Afatinib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (890.7 kB, PDF) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-87/2013-11-15-D-082_Information-zur-zVT_Afatinib.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Afatinib (Giotrif®):

Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen ist:

Noch nicht vorbehandelte Patienten:

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1:
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes
- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:
Gemcitabin.

Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:

- Gefitinib oder Erlotinib.

Stand der Information: August 2013

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.02.2014 veröffentlicht.

- [Nutzenbewertung IQWiG \(1013.5 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Die Frist zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme ist am 10.03.2014 abgelaufen.

Die mündliche Anhörung wird am 25.03.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.03.2014 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25.03.2014 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 11.03.2014

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	07.03.2014
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	10.03.2014
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	26.02.2014
Pierre Fabre Pharma GmbH	03.03.2014
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	10.03.2014
Lilly Deutschland GmbH	10.03.2014
Roche Pharma AG	10.03.2014
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	10.03.2014
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	10.03.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	10.03.2014
Merck Serono GmbH	10.03.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
	Hr. Dr. Pfannkuche Fr. Dr. Drechsler Hr. Dr. Voß
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Hr. Dr. Lechner
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Fr. Reim
Pierre Fabre Pharma GmbH	Fr. Pfeiffer Hr. Dr. Neckermann
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Fr. Dr. Mala Fr. Plesnila-Frank
Lilly Deutschland GmbH	Hr. Dr. Brück Hr. Borchardt-Wagner
Roche Pharma AG	Fr. Dr. Roske Hr. Dr. Flückiger
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Hr. Prof. Wörmann
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Hr. Dr. Sebastian
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hr. Dr. Dintsios Hr. Dr. Rasch

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	07. März 2014
Stellungnahme zu	Afatinib/Giotrif®
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
<p>Vorwort</p> <p>Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI) nimmt im Folgenden Stellung zur Dossierbewertung von Afatinib (Giotrif®) in der Indikation nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).</p> <p>Die Stellungnahme gliedert sich in 13 Abschnitte. In jedem Abschnitt wird, wenn möglich, zu Beginn das Vorgehen des IQWiG dargestellt. Im Anschluss daran folgt jeweils die Stellungnahme von BI. Diese erfolgt unter Berücksichtigung der Anforderungen, die sich aus der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), den regulatorischen Anforderungen sowie den Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau der Stellungnahme im Detail.</p> <p><i>Tabelle 1: Aufbau der Stellungnahme</i></p> <table border="1" data-bbox="147 932 1081 1391"> <thead> <tr> <th>Abschnitt</th> <th>Thema</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Relevanz der LUX-Lung 6 Studie</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Aussagesicherheit</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Saldierung des Zusatznutzens</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Keine Effektunterschiede nach Alter</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>Wirksamkeit von Afatinib bei Patienten mit Del19 und L858R Mutationen (Häufige Mutationen)</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>Aktivität von Afatinib bei Patienten mit seltenen/anderen Mutationen</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>Schwerwiegende Symptome</td> </tr> <tr> <th>Abschnitt</th> <th>Thema</th> </tr> <tr> <td>9</td> <td>Progressionsfreies Überleben (PFS)</td> </tr> </tbody> </table>	Abschnitt	Thema	1	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme	2	Relevanz der LUX-Lung 6 Studie	3	Aussagesicherheit	4	Saldierung des Zusatznutzens	5	Keine Effektunterschiede nach Alter	6	Wirksamkeit von Afatinib bei Patienten mit Del19 und L858R Mutationen (Häufige Mutationen)	7	Aktivität von Afatinib bei Patienten mit seltenen/anderen Mutationen	8	Schwerwiegende Symptome	Abschnitt	Thema	9	Progressionsfreies Überleben (PFS)	
Abschnitt	Thema																						
1	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme																						
2	Relevanz der LUX-Lung 6 Studie																						
3	Aussagesicherheit																						
4	Saldierung des Zusatznutzens																						
5	Keine Effektunterschiede nach Alter																						
6	Wirksamkeit von Afatinib bei Patienten mit Del19 und L858R Mutationen (Häufige Mutationen)																						
7	Aktivität von Afatinib bei Patienten mit seltenen/anderen Mutationen																						
8	Schwerwiegende Symptome																						
Abschnitt	Thema																						
9	Progressionsfreies Überleben (PFS)																						

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
10	Nebenwirkungen	
11	Patientenpräferenz-Studie	
12	Bewertung des Zusatznutzens durch BI	
12.1	Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1	
12.2	Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 2	
12.3	Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit-, Dritt- und Folgelinien)	
13	Weitere Aspekte	
13.1	1. Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	
13.2	2. Kosten der Therapie	
13.3	3. Ergänzende Erläuterung zur LUX-Lung 8 Studie	
13.4	Gesamtüberlebensdaten nach EGFR-Mutationstyp für Erlotinib (Tarceva®) und Afatinib (Giotrif®)	
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); PS: Performance Status (Allgemeinzustand)</p> <p>Verweise auf Abschnitte im Dossier von BI enthalten Angaben zum entsprechenden Modul. Bei Verweisen innerhalb dieser Stellungnahme wird der Zusatz „Abschnitt“ aufgeführt. Bei Angabe des Zusatzes „Kapitel“ bezieht sich ein Verweis auf die Bewertung durch das IQWiG.</p>		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1 Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</p> <p>Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Afatinib bei Patienten ohne Vorbehandlung liegen zwei randomisierte-kontrollierte Studien (RCT: Randomised controlled trial) der Evidenzstufe 1b, die LUX-Lung 3 Studie und LUX-Lung 6 Studie, vor. In der LUX-Lung 3 Studie wird Afatinib mit Cisplatin+Pemetrexed und in der LUX-Lung 6 Studie mit Cisplatin+Gemcitabin verglichen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wählte BI Cisplatin+Pemetrexed, den evidenzbasierten, allgemein anerkannten Therapiestandard unter den Chemotherapien, der vom G-BA als ZVT vorgeschlagen wurde. Unterstützend wurden zudem die Daten der LUX-Lung 6 Studie dargestellt, in der aufgrund einer fehlenden Zulassung von Pemetrexed in China Cisplatin+Gemcitabin als Vergleichstherapie genutzt wurde. Die Kombination von Cisplatin+Gemcitabin entspricht zudem einer der vom G-BA ebenfalls vorgeschlagenen ZVT.</p> <p>In diesen Studien wurden der primäre Endpunkt PFS, das Gesamtüberleben (OS: Overall Survival), die objektive Ansprechrate (ORR: Objective Response Rate), umfangreiche patientenberichtete Symptom- und Lebensqualitätsendpunkte mittels generischer (EQ-5D [EuroQoL-5 Dimensions] Fragebögen und EQ-VAS [EuroQoL-Visual Analogue Scale]) sowie krankheitsspezifischer Fragebögen (EORTC [European Organization for Research and Treatment of Cancer] QLQ-C30 und QLQ-LC13), welche unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz ausgewertet wurden, und Nebenwirkungen erfasst.</p> <p>Die differenzierte Einstufung des Zusatznutzens von Afatinib nach EGFR-Mutationstyp (Del19, L858R und seltene/andere Mutationen) durch das IQWiG erscheint nach IQWiG-Methodik prinzipiell nachvollziehbar. Es ist zu berücksichtigen, dass die Subgruppe der Patienten mit seltenen/anderen Mutationen sehr klein und heterogen ist. Zusätzlich kann die Aktivität in dieser Subgruppe variieren (Yang, 2013). Deshalb scheint eine schwerpunktmäßige Betrachtung der Del19 und L858R Mutationen gemeinsam sinnvoll.</p>	<p>Die hier zusammengefassten Punkte werden jeweils in den folgenden Abschnitten einzeln adressiert.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>BI geht ebenfalls wie das IQWiG von einem erheblichen Zusatznutzen für Patienten mit Del19 Mutation aus, wertet die Aussagesicherheit aber als Beleg. Für Patienten mit L858R Mutation sieht BI einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen, während das IQWiG hier einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei jüngeren Patienten sieht. Bei Patienten mit seltenen/anderen Mutationen geht BI aufgrund der unsicheren Datenlage bei gleichzeitig nachgewiesenen Effekten von einem Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aus.</p> <p>Die nachfolgenden Aspekte sind nach Ansicht von BI in den Kontext der frühen Nutzenbewertung von Afatinib einzubeziehen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Die LUX-Lung 6 Studie ist miteinzubeziehen.- Die Aussagesicherheit des Zusatznutzens von Afatinib ist aufgrund des Vorliegens von zwei RCT als Beleg zu werten.- Die Gewichtung der patientenrelevanten Endpunkte bei der Saldierung des Zusatznutzens wird durch die Ergebnisse einer Patientenpräferenz-Studie bei NSCLC-Patienten (siehe Abschnitt 11) unterstützt.- Eine Effektmodifikation durch das Alter liegt nicht vor, da Afatinib sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Patienten in gleichem Maße wirkt.- Die spezifischen Lungenkrebs-symptome (Husten, Bluthusten, Dyspnoe, Schmerz in Brust und Arm/Schulter) sind als schwerwiegend einzustufen.- PFS und ORR sind patientenrelevante Endpunkte. <p>Begründungen für abweichende Bewertungen und Vorgehensweisen durch BI werden in den nachfolgenden Abschnitten gegeben. Die Effekte von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed werden in Tabelle 2 dargestellt. Details zum Ausmaß des Zusatznutzens können Tabelle 11 (Abschnitt 12.1) entnommen werden.</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
<p>Tabelle 2: Effekte von Afatinib bei Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1 vs. Cisplatin+Pemetrexed – LUX-Lung 3 Studie (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014, Boehringer Ingelheim, 2013b, Boehringer Ingelheim, 2013f)</p>					
Kategorie/ Endpunkt	Positive Effekte		Negative Effekte		
	Gesamt- population [95%-KI]	Häufige Mutationen: Del19+L858R [95%-KI]	Gesamt- population [95%-KI]	Häufige Mutationen: Del19+L858R [95%-KI]	
Betrachtete Endpunkte des IQWiG					
Mortalität OS nach EGFR- Mutationstyp differenziert	-	Del19 HR: 0,55 [0,36; 0,85] L858R HR: 1,30 [0,76; 2,23]	Seltene/ andere Mutationen HR: 3,08 [1,04; 9,15]	-	
Morbidität					
Dyspnoe ^{a,d}	QLQ-C30: RR: 1,49 [1,07; 2,08] QLQ-LC13: RR:1,68 [1,16; 2,43]	QLQ-C30: RR: 1,69 [1,17; 2,42] QLQ-LC13: RR: 1,95 [1,29; 2,94]	-	-	
SV:					
ZV:	QLQ-C30: HR: 0,48 [0,33; 0,68] QLQ-LC13: HR: 0,68 [0,50; 0,93]	QLQ-C30: HR: 0,39 [0,27; 0,56] QLQ-LC13: HR: 0,55 [0,40; 0,77]	-	-	

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Kategorie/ Endpunkt	Positive Effekte		Negative Effekte	
	Gesamt- population [95%-KI]	Häufige Mutationen: Del19+L858R [95%-KI]	Gesamt- population [95%-KI]	Häufige Mutationen: Del19+L858R [95%-KI]
Betrachtete Endpunkte des IQWiG				
Morbidität				
<i>Husten</i> ^{a,b,d} SV:	RR: 1,53 [1,16; 2,03]	RR: 1,62 [1,21; 2,17]	-	-
ZV:	HR: 0,60 [0,41; 0,87]	HR: 0,50 [0,33; 0,75]	-	-
<i>Haarausfall</i> ^{b,d} ZV:	HR: 0,61 [0,46; 0,81]	HR: 0,61 [0,46; 0,82]	-	-
<i>Übelkeit & Erbrechen</i> ^{c,d} SV:	RR: 2,60 [1,32; 5,14]	RR: 2,58 [1,26; 5,29]	-	-
ZV:	HR: 0,55 [0,40; 0,74]	HR: 0,49 [0,36; 0,67]	-	-
<i>Mund- schmerzen</i> ^{b,d} ZV:	-	-	HR: 2,47 [1,86; 3,28]	HR: 2,30 [1,71; 3,10]
<i>Schluckbe- schwerden</i> ^{b,d} ZV:	-	-	HR: 1,85 [1,31; 2,61]	HR: 1,83 [1,26; 2,64]
Lebensqualität				
<i>Körperliche Funktion</i> ^{c,d} V:	RR: 2,17 [1,21; 3,88]	RR: 2,68 [1,38; 5,22]	-	-
ZV:	HR: 0,73 [0,54; 0,98]	HR: 0,61 [0,45; 0,83]	-	-

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
Kategorie/ Endpunkt	Positive Effekte		Negative Effekte		Gesamt- population [95%-KI]	Häufige Mutationen: Del19+L858R [95%-KI]	Gesamt- population [95%-KI]	Häufige Mutationen: Del19+L858R [95%-KI]
Betrachtete Endpunkte des IQWiG								
Neben- wirkungen (qualitativ) ^e		IQWiG Bewertung: größerer / geringerer Schaden nicht belegt ^f <i>BI-Sicht:</i> <i>Hinweis für keinen Schaden, Zusatznutzen wahrscheinlich</i>						
Ergänzung von zusätzlichen Endpunkten durch BI								
Morbidität								
PFS		HR: 0,58 [0,43; 0,78]	HR: 0,47 [0,34; 0,65]	-	-			
ORR		RR: 2,48 [1,74; 3,54]	RR: 2,75 [1,88; 4,01]	-	-			
Schmerz ^{a,b,d} SV:		RR: 1,70 [1,08; 2,69] (Arm/ Schulter)	RR: 1,70 [1,07; 2,70] (Arm/ Schulter)	-	-			
ZV:		HR: 0,65 [0,44; 0,94] (Brust)	HR: 0,56 [0,38; 0,83] (Brust)	-	-			
Kategorie/ Endpunkt	Positive Effekte		Negative Effekte		Gesamt- population [95%-KI]	Häufige Mutationen: Del19+L858R [95%-KI]	Gesamt- population [95%-KI]	Häufige Mutationen: Del19+L858R [95%-KI]

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Kategorie/ Endpunkt	Positive Effekte		Negative Effekte	
	Gesamt- population [95%-KI]	Häufige Mutationen: Del19+L858R [95%-KI]	Gesamt- population [95%-KI]	Häufige Mutationen: Del19+L858R [95%-KI]
<p>a. Schwerwiegende Symptome nach Auffassung von BI</p> <p>b. QLQ-LC13</p> <p>c. QLQ-C30</p> <p>d. Bei den Ergebnissen der PRO (Patient Reported Outcomes)-Endpunkte zur Verbesserung der Symptome oder QoL (Quality of Life) stellt in der Darstellung von BI ein Relatives Risiko (RR) von größer 1 einen Vorteil für Afatinib dar.</p> <p>e. IQWiG Vorgehen: Qualitative Interpretation auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE). Weitere Angaben zur Sichtweise von BI werden in Abschnitt 10 dargestellt.</p> <p>f. Die Kategorie der Nebenwirkungen beinhaltet schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE [Common Terminology Criteria of Adverse Events] -Grad ≥ 3), UE, die zum Therapieabbruch führten, und UE mit CTCAE-Grad 3, die in ≥ 5 % aller Patienten einer Behandlungsgruppe auftraten.</p> <p>BI: Boehringer Ingelheim; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objective Response (objektive Ansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RR: Relatives Risiko; SV: Symptomverbesserung; V: Verbesserung; ZV: Zeit bis zur Verschlechterung;</p>				

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Basierend auf diesen Ergebnissen bewertet BI den Zusatznutzen von Afatinib gegenüber dem derzeit allgemein anerkannten Therapiestandard unter den Chemotherapien wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none">- Die Behandlung mit Afatinib konnte in der Subgruppe der Patienten mit Del19 Mutation gegenüber Cisplatin+Pemetrexed die mediane Überlebenszeit statistisch signifikant um mehr als 10 Monate verlängern (medianes Überleben: Afatinib 31,6 Monate vs. Cisplatin+Pemetrexed 21,1 Monate; HR: 0,55 [95%-KI: 0,36; 0,85]). Dies stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer dar.- Ebenso verlängerte Afatinib statistisch signifikant das PFS um 4,2 Monate (mediane Zeit: Afatinib 11,1 Monate; Cisplatin+Pemetrexed 6,9 Monate; HR: 0,58 [95%-KI: 0,43; 0,78]).- Darüber hinaus kam es unter Afatinib-Behandlung zu klinisch relevanten Verbesserungen bezüglich der lungenkrebspezifischen, schwerwiegenden Symptome Dyspnoe, Husten und Schmerzen in Arm/Schulter. Zusätzlich verzögerte Afatinib klinisch relevant die Zeit bis zur Verschlechterung von Dyspnoe, Husten, Schmerzen in der Brust und lungenkrebspezifischen Symptomen. Nur für Mundschmerzen und Schluckbeschwerden liegt ein Nachteil für Afatinib vor.- Die krankheitsspezifischen Symptome Husten, Schmerz und Dyspnoe sind gemäß der Crizotinib Bewertung durch den G-BA als bedeutsam zu werten (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a). Die Ergebnisse einer Patientenpräferenz-Studie, welche die Relevanz und Rangfolge von patientenrelevanten Therapieeigenschaften untersuchte, bestätigen, dass NSCLC-Patienten eine Verbesserung/Vermeidung von lungenkrebspezifischen Symptomen als eines der wichtigsten Kriterien bei der Therapiewahl ansehen (Mühlbacher et al., 2013).- Im Hinblick auf die QoL besteht ein Vorteil für Afatinib hinsichtlich der Verbesserung und der Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion.- In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen gibt es keine Hinweise auf einen Schaden von Afatinib im Vergleich zur Chemotherapie und ein Zu-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>satznutzen ist aus Sicht von BI wahrscheinlich.</p> <p>Für alle aufgeführten Patientengruppen überwiegen in der Gesamtschau aller Endpunkte die positiven Effekte. Aufgrund des Überlebensvorteils in der Subgruppe der Del19 Mutation ergibt sich nach Meinung von BI ein erheblicher Zusatznutzen für diese Patientengruppe, der zusätzlich noch durch einen beträchtlichen Zusatznutzen bei der Symptomatik und Lebensqualität gestärkt wird. Dies wird auch vom IQWiG bestätigt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014). Für Patienten mit L858R Mutation zeigt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen, da es durch Afatinib zu statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen sowohl bei der Verbesserung als auch der Zeit bis zur Verschlechterung von patientenrelevanten Symptomen und der Lebensqualität kommt. Eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Patienten mit L858R Mutation erscheint aus verschiedenen Gründen (siehe Abschnitt 3) nicht angemessen. Die Aussagesicherheit ist jeweils als Beleg zu werten, da zwei RCT mit konsistenten Effekten zur Bewertung vorliegen.</p> <p>Aus Sicht von BI sollte der Nutzen von Afatinib bei einzelnen seltenen/anderen EGFR-Mutationstypen individuell betrachtet werden, da es sich um eine kleine und heterogene Gruppe handelt. Da in der Gruppe trotz Unsicherheit positive Effekte gezeigt werden, geht BI von einem Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aus (Abschnitt 7).</p> <p>Für die Gesamtpopulation der Patienten ohne Vorbehandlung [Erstlinie] mit einem ECOG-PS 0-1 ergibt sich daher ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen (siehe Tabelle 3).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p><i>Tabelle 3: BI Bewertung - Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Afatinib bei Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1</i></p> <table border="1" data-bbox="165 472 1037 890"> <thead> <tr> <th>Population/ EGFR-Mutationstyp</th> <th>Wahrscheinlichkeit</th> <th>Ausmaß</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Del19</td> <td>Beleg</td> <td>Erheblich</td> </tr> <tr> <td>L858R</td> <td>Beleg</td> <td>Beträchtlich</td> </tr> <tr> <td>Seltene/andere Mutationen</td> <td>Hinweis^a</td> <td>Nicht quantifizierbar</td> </tr> <tr> <td>Gesamtpopulation</td> <td>Beleg</td> <td>Beträchtlich</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Herabstufung auf Hinweis, da es sich um eine sehr kleine und heterogene Subgruppe handelt. EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)</p> <p>Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für die Erstlinien-Patienten mit ECOG-PS 2 wurde, wie vom G-BA festgelegt und der aktuellen S3-Leitlinie (Goeckenjan et al., 2010) entsprechend, die Gemcitabin Monotherapie als ZVT gewählt. - Es wurde für diese Patientenpopulation die bestverfügbare Evidenz im Dossier dargestellt, woraus sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet. <p>Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Wahl der ZVT für Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien) erfolgte ebenfalls nach der S3-Leitlinie (Goeckenjan et al., 2010), die unter anderem Erlotinib und Gefitinib als Therapiestandard bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen empfiehlt. Aus diesem Grund wurden Gefitinib und Erlotinib als ZVT verwendet, was mit der Vorgabe des G-BA übereinstimmt. 	Population/ EGFR-Mutationstyp	Wahrscheinlichkeit	Ausmaß	Del19	Beleg	Erheblich	L858R	Beleg	Beträchtlich	Seltene/andere Mutationen	Hinweis ^a	Nicht quantifizierbar	Gesamtpopulation	Beleg	Beträchtlich	
Population/ EGFR-Mutationstyp	Wahrscheinlichkeit	Ausmaß														
Del19	Beleg	Erheblich														
L858R	Beleg	Beträchtlich														
Seltene/andere Mutationen	Hinweis ^a	Nicht quantifizierbar														
Gesamtpopulation	Beleg	Beträchtlich														

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>- Für die Zweitlinien-Patienten wurden Daten der einarmigen LUX-Lung 2 Studie dargestellt. Insgesamt präsentierte BI die beste verfügbare Evidenz für dieses Patientenkollektiv aus der sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ergibt.</p>	
<p>2 Die LUX-Lung 6 Studie ist supportiv im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Afatinib zu berücksichtigen</p> <p>Vorgehen des IQWiG (Kapitel 2.3.1.1)</p> <p><i>Das IQWiG schließt aufgrund der nicht fachinformationskonformen Dosierung von Gemcitabin (Fachinformation: 1.250mg/m² Körperoberfläche vs. LUX-Lung 6 Studie: 1.000mg/m² Körperoberfläche) die LUX-Lung 6 Studie von der Nutzenbewertung aus (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014).</i></p> <p>BI Stellungnahme</p> <p>BI widerspricht dem Ausschluss der LUX-Lung 6 Studie, da das in der Studie verwendete Dosisschema auch in Deutschland im klinischen Alltag Anwendung findet und zudem von der europäischen Zulassungsbehörde akzeptiert wurde (European Medicines Agency, 2013).</p> <p>Bei einem studienübergreifenden Vergleich der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie zeigen sich konsistent gleichgerichtete Ergebnisse für die Gesamtpopulation bei größerem Effektausmaß in der LUX-Lung 6 Studie. Außerdem ist die LUX-Lung 6 Studie eine weitere, unabhängige RCT, in der mögliche Hinweise aus der LUX-Lung 3 verifiziert werden können wie z.B. mögliche Effektmodifikationen durch Subgruppen.</p> <p>Deshalb ist es aus Sicht von BI gerechtfertigt, die Studienergebnisse für die Bewertung von folgenden Aspekten heranzuziehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aussagesicherheit (siehe Abschnitt 3), - Effektmodifikation (siehe Abschnitt 5-7) und - Nebenwirkungen. 	<p>Die Studie LUX-Lung 6 wird in der Bewertung des G-BA nicht berücksichtigt. In dieser Studie wurde als Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin verwendet. Allerdings wurde Gemcitabin in einer Dosierung von 1000 mg/m² Körperoberfläche eingesetzt, was nicht der zulassungskonformen Dosierung von Gemcitabin in Deutschland entspricht (1250 mg/m² Körperoberfläche im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Cisplatin). Zudem wurde die Studie LUX-Lung 6 ausschließlich im asiatischen Raum durchgeführt, wodurch darüberhinaus die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt wird.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Folge der niedrigen Dosierung von Gemcitabin können die Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und QoL von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin zugunsten und die Ergebnisse zu den Nebenwirkungs-Endpunkten zuungunsten von Afatinib verzerrt sein.</p> <p>In der LUX-Lung 6 Studie zeigten die Ergebnisse für Nebenwirkungen des CTCAE Schweregrads ≥ 3 sowie Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führen, trotz Verzerrung zuungunsten von Afatinib und ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungsdauer einen positiven Effekt für Afatinib (RR: 0,76 [95%-KI: 0,62; 0,92] bzw. RR: 0,24 [95%-KI: 0,15; 0,38]). Daher ist hier ein erheblicher Vorteil von Afatinib bezüglich Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten, und ein nicht quantifizierbarer, aber mindestens geringer Vorteil bezüglich schwerer Nebenwirkungen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3) gegenüber Cisplatin+Gemcitabin belegt. Die teils dramatischen und gleichgerichteten Effekte bei der Morbidität und QoL liefern auch klare Hinweise auf eine bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit. Daher besteht hier ein erheblicher Vorteil von Afatinib.</p> <p>Des Weiteren bietet die Berücksichtigung der LUX-Lung 6 Studie die Möglichkeit, die Ergebnisse an sich wie auch Hinweise auf Effektmodifikationen aus der LUX-Lung 3 Studie in einer zweiten, unabhängigen Studie zu überprüfen.</p> <p>Gerade bei einer Nutzenbewertung zu einem frühen Zeitpunkt im Lebenszyklus eines Arzneimittels sollte die gesamte verfügbare Evidenz zur Beurteilung herangezogen werden, um ein umfassendes Bild über das zu bewertende Arzneimittel zu erhalten.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3 Die Aussagesicherheit ist in den meisten Fällen als Beleg zu werten</p> <p>Vorgehen des IQWiG (Kapitel 2.4.1.2)</p> <p><i>Die Aussagesicherheit des Zusatznutzens von Afatinib wertet das IQWiG bei Vorliegen von statistisch signifikanten Effekten für den Endpunkt OS als Hinweis, und ansonsten als Anhaltspunkt ausschließlich auf Basis der Ergebnisse der pivotalen LUX-Lung 3 Studie.</i></p> <p><i>Als Begründung führt das IQWiG das hohe Verzerrungspotential auf Endpunktebene (außer OS) sowie das Vorhandensein von nur einer RCT an (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014).</i></p> <p>BI Stellungnahme</p> <p>Das Studiendesign der LUX-Lung 3 Studie wurde nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin sowie in Rücksprache mit den Arzneimittelbehörden, insbesondere der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA: European Medicines Agency) festgelegt.</p> <p>Aus Sicht von BI kann für die Erstlinienpatienten mit ECOG-PS 0-1 grundsätzlich ein Beleg für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden. Dies begründet sich darin, dass zur frühen Nutzenbewertung von Afatinib zwei RCT (LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie) mit konsistenten Ergebnissen vorliegen und zusätzlich die Zusatznutzenableitung auch auf Endpunkten beruht, die aus Sicht von BI zuungunsten von Afatinib verzerrt gemessen wurden (OS, Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen/QoL und Nebenwirkungen anhand von beobachteten Häufigkeiten).</p> <p>Für den Endpunkt OS ist aufgrund einer höheren Rate an Folgetherapien nach Progression im Chemotherapie-Arm eine hohe Verzerrung des Ergebnisses zuungunsten von Afatinib vorhanden (siehe 4.3.1.3.1.1; Modul 4A).</p> <p>Für die Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen/QoL geht BI von einer Verzerrung zuungunsten von Afatinib aus, da durch längere Beobachtungszeiten in der Afatinib-Gruppe mehr Ereignisse beobachtet wer-</p>	<p>Patienten mit EGFR-Mutation Del19:</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird als Hinweis eingestuft. Hierbei wird zum einen dem geringen Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben Rechnung getragen, zum anderen aber auch das hohe Verzerrungspotential bei den Endpunkten zu Symptomatik und Nebenwirkungen, das sich insbesondere aus der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt, sowie das Vorliegen von nur einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie berücksichtigt.</p> <p>Patienten mit EGFR-Mutation L858R:</p> <p>Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials bei den Endpunkten zur Symptomatik und zu den Nebenwirkungen wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p>Patienten mit anderen EGFR-Mutationen:</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit wird als Hinweis eingestuft. Hierbei wird zum einen das geringe Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigt, zum anderen aber auch das Vorliegen von nur einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den konnten. So wurden Patienten im Kontrollarm zu einem früheren Zeitpunkt zensiert und daher die zu erwartende Verschlechterung der Symptomatik nicht mehr erfasst. Somit ist die Hazard Ratio durch diese informativen Zensierungen als konservativer Effektschätzer einzustufen (siehe 4.3.1.3.1, Modul 4A). Dies wird vom IQWiG im Zusammenhang der informativen Zensierung von Nebenwirkungen bestätigt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012b).</p> <p>Nach der Auffassung von BI erscheint es nicht notwendig, bei konsistenten Effekten in zwei Studien und bei zuungunsten von Afatinib verzerrten Analysen die Aussagesicherheit herabzustufen. Jedoch wird vom IQWiG auch bei der Bewertung des Zusatznutzens basierend auf konsistenten Effekten in zwei Studien die Aussagesicherheit teilweise auf Anhaltspunkte herabgestuft. Dabei wird die umfassende Evidenz für dieses Arzneimittel nicht berücksichtigt. Dies betrifft insbesondere die Subgruppe der Patienten mit L858R Mutation, bei der der nachgewiesene Zusatznutzen nur als Anhaltspunkt gewertet wurde.</p> <p>Auch der Vergleich der Nebenwirkungen basierend auf den beobachteten Häufigkeiten unter Behandlung ist durch die längere Behandlungsdauer stark zuungunsten von Afatinib verzerrt. Dies wird auch vom IQWiG so bestätigt (siehe Abschnitt 10). Trotz dieser für Afatinib ungünstigen Analysen ist kein Nachteil von Afatinib zu sehen, und es werden ähnliche Häufigkeiten an schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten, beobachtet. Des Weiteren ist in der LUX-Lung 6 Studie bei schweren Nebenwirkungen und zum Therapieabbruch führenden Nebenwirkungen sogar ein signifikanter Vorteil von Afatinib zu sehen. Damit ist ein Vorteil von Afatinib bei der Verträglichkeit in der LUX-Lung 6 Studie nachgewiesen und in der LUX-Lung 3 Studie wahrscheinlich. Diese Analysen erhöhen daher auch die Aussagesicherheit des Zusatznutzens von Afatinib und sollten in die Bewertungen miteinbezogen werden.</p> <p>Im Vergleich zu anderen onkologischen Präparaten, für welche im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ebenfalls ein Anhaltspunkt auf Basis von nur einer RCT (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013e, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013c) oder</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer einarmigen Studie festgelegt wurde (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013d), besteht für Afatinib insgesamt eine umfangreichere Evidenzlage, die bei der Entscheidungsfindung zu beachten ist.</p> <p>BI ist der Ansicht, dass bei Vorliegen konsistenter Ergebnisse in der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie die Aussagesicherheit als Beleg zu werten ist (siehe Abschnitt 3). Im Falle von inkonsistenten Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte zwischen den beiden Studien und/oder einer hohen Unsicherheit der Ergebnisse (z.B. kleine, heterogene Subgruppe) besteht nach Ansicht von BI ein Hinweis für einen Zusatznutzen.</p>	
<p>4 Saldierung des Zusatznutzens</p> <p>Vorgehen des IQWiG (Kapitel 2.5.1 und 2.5.4)</p> <p><i>Im Nachfolgenden werden mehrere Aspekte im Vorgehen des IQWiG mit Auswirkung auf die Saldierung des Zusatznutzens diskutiert. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen, die auch mittels PRO-Instrumenten als therapiebedingte Symptome erfasst wurden, hat eine doppelte Berücksichtigung (Double Counting) durch das IQWiG zuungunsten von Afatinib stattgefunden.</i></p> <p><i>Im Fall von einer doppelten Erfassung der Symptomatik (Dyspnoe) mittels zweier Fragebögen wurde bei unterschiedlichem Ausmaß der Effekte je Fragebogen-Skala, die jeweils niedrigste Zusatznutzen-Kategorie gewählt.</i></p> <p><i>Es werden vom IQWiG keine Angaben zur Gewichtung der Endpunkte im Rahmen der Saldierung des Zusatznutzens gemacht und die Ergebnisse der Patientenpräferenz-Studie nicht berücksichtigt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014).</i></p> <p>BI Stellungnahme</p> <p>BI ist der Meinung, dass eine Berücksichtigung der Endpunkte Diarrhö und Fatigue nur einmalig erfolgen sollte und hat diese daher nur als Nebenwirkun-</p>	<p>Die Argumente wurden gewürdigt, hatten jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gen bewertet.</p> <p>Bei den Endpunkten Diarrhö und Fatigue, die in der LUX-Lung 3 Studie einerseits als UE dokumentiert und andererseits mittels des QLQ-C30 Patientenfragebogen ausgewertet wurden, hat das IQWiG diese Endpunkte zweimal (qualitativ und quantitativ) berücksichtigt. Diese doppelte Berücksichtigung widerspricht dem früheren Vorgehen des IQWiG, das im Rahmen der Nutzenbewertung von Tiotropiumbromid (Spiriva®) eine doppelte Berücksichtigung des Endpunktes Exazerbationen, welcher zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels ausfiel, ausgeschlossen hat (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012a). Ebenso folgt das IQWiG diesem Vorgehen bei der Bewertung von Crizotinib (Xalkori®) (Addendum): „<i>Da die Effekte zur Verstopfung und zur Diarrhoe jedoch bereits unter den unerwünschten Ereignissen abgebildet sind (siehe Dossierbewertung vom 13.02.2013 [1]), wird die Betrachtung der Verbesserung der Symptomatik in der Responderanalyse als ausreichend eingeschätzt</i>“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013b).</p> <p>Die doppelte Berücksichtigung führt zu einer Benachteiligung von Afatinib, da es sich bei Diarrhö um eine TKI (Tyrosinkinase-Inhibitor)-spezifische Nebenwirkung handelt. Chemotherapie-spezifische Nebenwirkungen wie Anämie und Leukopenie, welche vom IQWiG als patientenrelevante Endpunkte eingestuft wurden, werden im QLQ-C30 nicht erfasst, so dass diese nur einmal in die Gewichtung des Zusatznutzens eingehen. BI hat daher Diarrhö nur als Nebenwirkung berücksichtigt. Als Konsequenz daraus wird auch der positive Effekt von Fatigue von BI nicht zweimal berücksichtigt und deshalb nicht in Tabellen 2 und Tabelle 11 aufgeführt.</p> <p>Für den Endpunkt Dyspnoe lagen Ergebnisse von zwei patientenberichteten Skalen auf Basis der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 vor. Würde man theoretisch die IQWiG Schwellenwerte zur Festlegung von Effektausmaßen anwenden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013a), müsste sich für die Verbesserung dieses Symptoms nach der Skala des QLQ-C30 ein geringer und anhand der Skala des QLQ-LC13 ein beträchtlicher Zusatznutzen ergeben. Das IQWiG wertet den Endpunkt in der Gesamt-</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schau jedoch nur als geringen Zusatznutzen. Bei unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens sind nach Ansicht von BI jedoch die Ergebnisse des im Studienprotokoll präspezifizierten Symptoms Dyspnoe anhand des Fragebogens QLQ-LC13 zu verwenden.</p> <p>Aus Sicht von BI ergibt sich damit sowohl für die Symptomverbesserung als auch für die Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe ein beträchtlicher Zusatznutzen.</p> <p>Darüber hinaus kann das Vorgehen des IQWiG wegen fehlender Angaben über die Gewichtung der positiven und negativen Effekte in der Gesamtschau der Ergebnisse von Afatinib zur Bestimmung des Zusatznutzens - wie in früheren Nutzenbewertungsverfahren auch bereits geschehen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013c, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013e) - nicht nachvollzogen werden.</p> <p>Für die Gewichtung der als patientenrelevant einzustufenden Endpunkte ist BI zudem der Auffassung, dass die Ergebnisse der Patientenpräferenz-Studie von Mühlbacher und Kollegen (2013) berücksichtigt werden sollten (siehe Abschnitt 11). Demnach sind die Endpunkte Lungenkrebs Symptome (Husten, Atemnot und Schmerz) und PFS aus Patientensicht am stärksten zu gewichten, gefolgt von der Verhinderung der Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen. Der Verhinderung von Hautausschlag, Durchfall und Müdigkeit/Mattigkeit (Fatigue) wird von Patienten das niedrigste Gewicht zugeschrieben (Mühlbacher et al., 2013).</p>	
<p>5 Afatinib wirkt altersunabhängig</p> <p>Vorgehen des IQWiG (Kapitel 2.3.1.1, 2.4.1.4, 2.5.1 und 2.5.4)</p> <p><i>Das IQWiG analysiert mögliche Effektmodifikationen anhand der LUX-Lung 3 Studie. Für die Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen QoL betrachtet es hierfür die Analysen der Verbesserung (Responderanalysen) und der Zeit bis zur Verschlechterung kombiniert. Wenn die p-Werte der Interakti-</i></p>	<p>Im Beschluss des G-BA erfolgt für noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für a) Patienten mit EGFR-Mutation Del19, b) Patienten mit EGFR-Mutation L858R und c) Patienten mit anderen EGFR-Mutationen. Eine getrennte Bewertung nach Alter (<65 und ≥65 Jahre) wird nicht vorgenommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>onstests beide unter 0,2 und mindestens einer auch unter 0,05 liegen, dann spricht das IQWiG von einem Hinweis auf Interaktion (Effektmodifikation) und trennt die Ergebnisse auf. Auf diese Weise attestiert das IQWiG eine Effektmodifikation durch das Alter (<65 vs. ≥65 Jahre) für Rollenfunktion, körperliche Funktion und Husten und leitet basierend auf diesem Ergebnis nur für die jüngeren Patienten einen Zusatznutzen ab. Untersuchungen auf Zufallsbefunde bei den Effektmodifikatoren mittels eines zweiten RCT (LUX-Lung 6 Studie) wurden nicht durchgeführt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014).</i></p> <p>BI Stellungnahme</p> <p>Die Unterscheidung des Alters in <65 und ≥65 Jahre wurde in den Studienberichten verwendet. Es handelt sich hierbei um das kalendarische Alter, das bekanntermaßen vom biologischen Alter abweichen kann. Aufgrund möglicher Unterschiede zwischen dem biologischen und dem kalendarischen Alter erscheint es daher sinnvoller, die Therapiewahl zum Beispiel anhand von Komorbiditäten (Blanco et al., 2008) und des Allgemeinzustandes des Patienten (ECOG-PS) vorzunehmen. In verschiedenen retrospektiven Kohorten Analysen wurde, beim NSCLC analysiert, welchen Einfluss Komorbiditäten, Aktivität im täglichen Leben und Lebensalter auf Indikationsstellung für eine intensive Therapie und deren Effekte haben. Diese Daten zeigen, dass höheres Lebensalter kein alleiniger Ausschlussgrund zur Behandlung mit einer Therapiemodalität (Chemotherapie, Radiotherapie, Operation) bzw. Durchführung einer intensiven Therapie sein sollte. Von größerer Relevanz ist das Spektrum der Komorbiditäten und das Aktivitätsprofil (Goeckenjan et al., 2010).</p> <p>In der Realität handelt es sich bei Älteren um eine heterogene Gruppe mit unterschiedlichem Allgemeinzustand. Daher sind Patienten individuell zu betrachten und einer qualitativen Bewertung zu unterziehen (Weiss and Langer, 2013, Meoni et al., 2013).</p> <p>Im Gegensatz zum EGFR-Mutationstyp war das Alter keine Stratifizierungsvariable und Subgruppenanalysen bezüglich Alter waren für Symptome und QoL</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht a priori geplant. Das IQWiG sieht a priori geplante Analysen von Subgruppen, nach denen die Randomisierung stratifiziert wurde, als Goldstandard an (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013a). Aufgrund der fehlenden Stratifizierung sind die Subgruppenergebnisse bezüglich des Alters generell mit höheren Unsicherheiten verbunden. Diese Unsicherheiten werden durch multiples Testen zusätzlich erhöht. Wie im Dossier aufgeführt (siehe 4.3.1.2.1, Modul 4A), wurden umfassende Subgruppenanalysen, die a priori nicht geplant waren, durchgeführt, wodurch die Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Hinweise und Belege auf Interaktion sehr hoch ist.</p> <p>Die Evidenz der LUX-Lung 6 Studie fließt in die Bewertung des IQWiG nicht ein (siehe Abschnitt 2). BI ist allerdings der Meinung, dass diese zweite RCT hier wertvolle Evidenz liefert, um zu überprüfen, ob mögliche Effektmodifikationen bestätigt werden. Dies bietet den Vorteil, dass ein möglicher Subgruppeneffekt ein weiteres Mal unabhängig getestet und somit bestätigt oder widerlegt werden kann. Werden die Daten des gleichen Endpunkts aus einer Studie verwendet, aber bezüglich unterschiedlicher Analysen auf Effektmodifikationen geprüft, wie hier vom IQWiG geschehen, dann kann dadurch auch die Aussagesicherheit von Subgruppenanalysen erhöht werden. Da die Analyse der Endpunkte innerhalb der gleichen Studie und die Endpunkte selber jedoch stark korrelieren, hat diese Methode Schwächen gegenüber der Verwendung einer zweiten, unabhängigen Datenquelle, sofern diese verfügbar ist. Daher bietet das von BI angewandte Vorgehen mit der Berücksichtigung zweier RCT im Vergleich eine erhöhte Aussagesicherheit und Evidenzlage. Auch laut der EMA ist die Replikation von Subgruppeneffekten in mehreren Studien ein Hauptkriterium für die Glaubwürdigkeit eines möglichen Subgruppeneffekts (European Medicines Agency, 2014). Bei nicht-replizierbaren Subgruppeneffekten ist von Zufallsbefunden auszugehen. Da lediglich die Homogenität der Effekte überprüft wird, nicht aber der absolute Effekt bezüglich der Vergleichstherapie, lässt sich so eine unterschiedliche Wirksamkeit von Afatinib in bestimmten Subgruppen überprüfen, selbst wenn die Dosierung der Vergleichstherapie nicht der Fachinformation entspricht. Daher ist BI der Ansicht, dass insbesondere für die Überprüfung von Subgruppeneffekten die Studie LUX-Lung 6 mitbetrachtet werden muss.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Überprüfung der Konsistenz des Alterseffekts bei Rollenfunktion, körperlicher Funktion und Husten in der LUX-Lung 3 Studie, wurden für diese Endpunkte weitere Sensitivitätsanalysen mit den Trennwerten 60 Jahre und 70 Jahre basierend auf den Daten der LUX-Lung 3 durchgeführt. Dieses Vorgehen wird auch von der EMA empfohlen, falls ein Signal für Heterogenität entdeckt wird (European Medicines Agency, 2014).</p> <p>Hier ist zu beachten, dass die Gruppe der über 70-Jährigen recht klein ist und die Subgruppenanalysen zu den Trennwerten 60, 65 und 70 basierend auf der LUX-Lung 3 Studie korreliert sind. Daher ist die Aussagesicherheit dieser Analysen eingeschränkter als die Überprüfung des Alterseffekts mit Trennwert 65 Jahre in der unabhängigen LUX-Lung 6 Studie, jedoch liefern sie in der Gesamtschau trotzdem wertvolle Informationen um eine mögliche Effektmodifikation zu bewerten. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden in Tabelle 4 bis 6 dargestellt und weiter unten diskutiert.</p> <p>Im Weiteren wird auf die einzelnen Endpunkte eingegangen, bei denen das IQWiG eine Effektmodifikation durch das Alter sieht.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Tabelle 4: Altersabhängigkeit der Ergebnisse zu den Endpunkten Husten, körperliche und Rollenfunktion bei Patienten ohne Vorbehandlung [Erstlinie] mit einem ECOG-PS 0-1 - LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie (Boehringer Ingelheim, 2013b, Boehringer Ingelheim, 2013a, Boehringer Ingelheim, 2013f)</i></p>						
Endpunkt	Population (Subgruppe)	Afatinib	Chemotherapie	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+ Pemetrexed		Interaktion nach Alter (p-Wert ^b)
		n/N	n/N	RR ^a / HR	95%-KI	
Husten SV ^a : (QLQ- LC13)	LUX-Lung 3 Gesamt-population	121/218	38/105	1,53	1,16; 2,03	0,0069
	<65 Jahre	82/135	18/63	2,13	1,41; 3,21	-
	≥65 Jahre	39/83	20/42	0,99	0,67; 1,46	-
	LUX-Lung 6 Gesamt-population	151/228	43/101	1,56	1,22; 1,99	0,5146
	<65 Jahre	110/165	38/86	1,51	1,16; 1,96	-
	≥65 Jahre	41/63	5/15	1,95	0,93; 4,08	-

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Endpunkt	Population (Subgruppe)	Afatinib	Chemotherapie	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+ Pemetrexed		Interaktion nach Alter (p-Wert ^b)
		n/N	n/N	RR ^a / HR	95%-KI	
Husten ZV: (QLQ- LC13)	LUX- Lung 3 Gesamt- popula- tion	78/230	44/115	0,60	0,41; 0,87	0,0977
	<65 Jahre	43/140	27/71	0,40	0,24; 0,66	-
	≥65 Jahre	35/90	17/44	0,86	0,48; 1,55	-
	LUX- Lung 6 Gesamt- popula- tion	77/242	39/122	0,45	0,30; 0,69	0,8823
	<65 Jahre	47/176	32/102	0,41	0,25; 0,66	-
	≥65 Jahre	30/66	7/20	0,38	0,16; 0,93	-

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Endpunkt	Popula- tion (Sub- gruppe)	Afatinib	Chemo- therapie	Behandlungs- effekt Afatinib vs. Cisplatin+ Pemetrexed		Inter- aktion nach Alter (p-Wert ^b)	
		n/N	n/N	RR ^a / HR	95%-KI		
Körperliche Funktion V ^a : (QLQ- C30)	LUX- Lung 3 Gesamt- popula- tion	53/218	12/107	2,17	1,21; 3,88	0,1973	
	<65 Jahre	41/135	7/64	2,78	1,32; 5,84	-	
	≥65 Jahre	12/83	5/43	1,24	0,47; 3,30	-	
	LUX- Lung 6 Gesamt- popula- tion	64/227	16/101	1,78	1,08; 2,92	0,3163	
	<65 Jahre	45/164	12/86	1,97	1,10; 3,52	-	
	≥65 Jahre	19/63	4/15	1,13	0,45; 2,84	-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Endpunkt	Popula- tion (Sub- gruppe)	Afatinib	Chemo- therapie	Behandlungs- effekt Afatinib vs. Cisplatin+ Pemetrexed		Inter- aktion nach Alter (p-Wert ^b)	
		n/N	n/N	RR ^a / HR	95%-KI		
Körper- liche Funktion ZV: (QLQ-C30)	LUX- Lung 3 Gesamt- popula- tion	135/230	70/115	0,73	0,54; 0,98	0,0334	
	<65 Jahre	75/140	43/71	0,54	0,37; 0,79	-	
	≥65 Jahre	60/90	27/44	1,03	0,65; 1,63	-	
	LUX- Lung 6 Gesamt- popula- tion	110/242	66/122	0,37	0,26; 0,51	0,1576	
	<65 Jahre	79/176	56/102	0,38	0,26; 0,55	-	
	≥65 Jahre	31/66	10/20	0,27	0,12; 0,59	-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Endpunkt	Population (Subgruppe)	Afatinib	Chemotherapie	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+ Pemetrexed		Interaktion nach Alter (p-Wert ^b)
		n/N	n/N	RR ^a / HR	95%-KI	
Rollenfunktion V ^a : (QLQ-C30)	LUX-Lung 3 Gesamtpopulation	65/218	28/107	1,14	0,78; 1,66	0,0022
	<65 Jahre	48/135	12/64	1,90	1,09; 3,31	-
	≥65 Jahre	17/83	16/43	0,55	0,31; 0,98	-
	LUX-Lung 6 Gesamtpopulation	70/228	19/101	1,63	1,04; 2,56	0,6488
	<65 Jahre	48/165	15/86	1,67	0,99; 2,80	-
	≥65 Jahre	22/63	4/15	1,31	0,53; 3,24	-

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Endpunkt	Population (Subgruppe)	Afatinib	Chemotherapie	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+ Pemetrexed		Interaktion nach Alter (p-Wert ^b)
		n/N	n/N	RR ^a / HR	95%-KI	
Rollenfunktion ZV: (QLQ-C30)	LUX-Lung 3 Gesamtpopulation	152/230	70/115	0,93	0,70; 1,24	0,0054
	<65 Jahre	85/140	45/71	0,60	0,41; 0,87	-
	≥65 Jahre	67/90	25/44	1,46	0,92; 2,31	-
	LUX-Lung 6	140/242	62/122	0,65	0,47; 0,89	0,1761
	<65 Jahre	99/176	52/102	0,69	0,48; 0,98	-
	≥65 Jahre	41/66	10/20	0,38	0,18; 0,79	-
<p>a. Bei den Ergebnissen der PRO-Endpunkte zur Verbesserung der Symptome oder QoL stellt in der Darstellung von BI ein RR von größer 1 einen Vorteil für Afatinib dar.</p> <p>b. p-Wert des Q-Tests auf Heterogenität (SV, V) bzw. des Interaktionsterms aus der Cox-Regression (ZV)</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko</p>						

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rollenfunktion</p> <p>In der LUX-Lung 3 Studie zeigte sich kein signifikanter Effekt bezüglich der Rollenfunktion bei der Responderanalyse (Symptomverbesserung) und der Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion in der Gesamtpopulation (Patienten ohne Vorbehandlung [Erstlinie] mit einem ECOG-PS 0-1).</p> <p>Das IQWiG kam jedoch aufgrund von Interaktionstests zu dem Schluss, dass bezüglich der Rollenfunktion bei jüngeren Patienten ein Vorteil und bei älteren Patienten ein Nachteil von Afatinib vorliegt. In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich jedoch bei der Verbesserung der Symptomatik der Rollenfunktion keinerlei Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,6488). Bei der Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion ergab sich in der LUX-Lung 6 Studie ein Hinweis auf Interaktion (p=0,1761), jedoch ist hier sogar ein besserer Effekt in der Gruppe der Patienten ≥ 65 Jahre zu beobachten (HR: 0,38 [95%-KI 0,18; 0,79] als bei der Gruppe der Patienten < 60 Jahre (HR: 0,69 [95%-KI 0,48; 0,98]). Daher werden die Ergebnisse aus der LUX-Lung 3 Studie in der LUX-Lung 6 Studie nicht nur nicht bestätigt, sondern es zeichnen sich teilweise sogar gegenläufige Alterseffekte ab.</p> <p>Die Effektunterschiede scheinen zudem zwischen den Altersgruppen mit Trennwert 65 Jahren maximal zu sein. Unter Verwendung von unterschiedlichen Alterskategorien in der LUX-Lung 3 Studie zeigen sich keine Hinweise auf Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei der Zeit bis zur Verschlechterung (< 60 vs. ≥ 60 Jahre: p=0,2011, < 70 vs. ≥ 70 Jahre: p=0,8629), und es sind nur geringe Unterschiede bei den HR zu beobachten (Tabelle 5). Bei der Analyse der Patienten mit Symptomverbesserung zeigen sich jeweils nur Hinweise auf Interaktion, jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Aufgrund der oben aufgeführten Argumente muss daher nach Auffassung von BI hier von einem Zufallsbefund ausgegangen werden. Eine Effektmodifikation durch das Alter scheint sehr unwahrscheinlich.</p> <p>Somit ergibt sich kein Effektunterschied für den Endpunkt Rollenfunktion und</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
es ist weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen von Afatinib belegt.						
<p><i>Tabelle 5: Altersabhängigkeit der Ergebnisse zu dem Endpunkt Rollenfunktion bei Patienten ohne Vorbehandlung [Erstlinie] mit einem ECOG-PS 0-1 - LUX-Lung 3 Studie (Boehringer Ingelheim, 2014)</i></p>						
Endpunkt	Popula- tion (Sub- gruppe)	Afatinib	Chemo- therapie	Behandlungs- effekt Afatinib vs. Cisplatin+ Pemetrexed		Inter- aktion nach Alter (p- Wert ^b)
		n/N	n/N	RR ^a / HR	95%-KI	
Rollen- funktion V: (QLQ-C30)	LUX- Lung 3 Gesamt- popula- tion	65/218	28/107	1,14	0,78; 1,66	-
	<60 Jahre	33/93	10/46	1,63	0,88; 3,01	0,1130
	≥60 Jahre	32/125	18/61	0,87	0,53; 1,42	-
	<70 Jahre	55/176	22/92	1,31	0,85; 2,00	0,0947
	≥70 Jahre	10/42	6/15	0,60	0,26; 1,36	-

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Endpunkt	Popula- tion (Sub- gruppe)	Afatinib	Chemo- therapie	Behandlungs- effekt Afatinib vs. Cisplatin+ Pemetrexed		Inter- aktion nach Alter
		n/N	n/N	RR ^a / HR	95%-KI	(p- Wert ^b)
Rollen- funktion ZV: (QLQ-C30)	LUX- Lung 3 Gesamt- popula- tion	152/230	70/115	0,93	0,70; 1,24	-
	<60 Jahre	59/98	31/51	0,68	0,43; 1,05	0,2011
	≥60 Jahre	93/132	39/64	1,03	0,71; 1,50	-
	<70 Jahre	120/182	60/99	0,85	0,62; 1,17	0,8629
	≥70 Jahre	32/48	10/16	0,82	0,40; 1,68	-
<p>a. Bei den Ergebnissen der PRO-Endpunkte zur Verbesserung der Symptome oder QoL stellt in der Darstellung von BI ein RR von größer 1 einen Vorteil für Afatinib dar.</p> <p>b. p-Wert des Q-Tests auf Heterogenität (SV, V) bzw. des Interaktionsterms aus der Cox-Regression (ZV)</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko;</p>						
<p>Husten und körperliche Funktion</p> <p>Bei den Analysen zum Husten und der körperlichen Funktion waren in der Gesamtpopulation sowohl für die Responderanalysen als auch für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik/QoL jeweils signifikante Effekte zu beobachten. Jedoch bestehen nur für einzelne Analysen (Zeit bis zur Verschlech-</p>						

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>terung für körperliche Funktion, Responderanalyse für Husten) p-Werte der Interaktionstests unter dem vom IQWiG verwendeten Schwellenwert von 0,05. Für die anderen Analysen bestehen lediglich Hinweise (p-Wert < 0,2) auf Interaktion und die Effekte in den Altersgruppen sind jeweils gleichgerichtet. Obwohl hier nur Hinweise auf Effektmodifikation für die Zeit bis zur Verschlechterung (Husten) bzw. die Responderanalyse (körperliche Funktion) vorliegen, spaltet das IQWiG die Zusatznutzenbewertung auch für diese Analysen nach Alter und leitet getrennt den Zusatznutzen ab. Hier wäre aber ein Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abzuleiten, da die Effekte in den verschiedenen Alterskategorien gleichgerichtet sind und nur Hinweise auf Effektmodifikation vorliegen. Zusätzlich zeigen sich auch für diese Endpunkte in der LUX-Lung 6 Studie keine Hinweise auf einen altersabhängigen Effekt zum Nachteil von Patienten ≥ 65 Jahre. Für die Zeit zur Verschlechterung der körperlichen Funktion ergab sich sogar ein Hinweis (p=0,1576) auf einen besseren Effekt bei Patienten ≥ 65 Jahre als bei Patienten <65 Jahre (HR: 0,27 [95%-KI 0,12; 0,59] bzw. HR: 0,38 [95%-KI 0,26; 0,55]).</p> <p>Die Effektunterschiede scheinen auch für körperliche Funktion und Husten zwischen den Altersgruppen mit Trennwert 65 Jahren maximal zu sein. Unter Verwendung von unterschiedlichen Alterskategorien zeigen sich in der LUX-Lung 3 Studie keine Hinweise auf Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei der Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion sowie des Hustens (p-Werte für Interaktion > 0,2) bei jeweils gleichgerichteten Effektschätzern. Bei der Analyse der Patienten mit Symptomverbesserung zeigen sich für die körperliche Funktion mit einem Trennwert von 60 Jahren fast identische Effekte in den Altersgruppen zum Vorteil von Afatinib (p=0,9312 für Interaktion). Für den Trennwert 70 ergibt sich ein Hinweis auf Interaktion. Für die Symptomverbesserung des Hustens zeigen sich jeweils nur Hinweise auf Interaktion (p<0,2), aber keine Belege (p<0,05) wie beim Trennwert 65 (Tabelle 6).</p> <p>Diese Daten lassen daher keinen Schluss auf einen altersabhängigen Effekt bei den Endpunkten Husten und körperliche Funktion zu. Aus Sicht von BI besteht daher keine Effektmodifikation durch das Alter für diese Endpunkte.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p><i>Tabelle 6: Altersabhängigkeit der Ergebnisse zu den Endpunkten Husten und körperliche Funktion bei Patienten ohne Vorbehandlung [Erstlinie] mit einem ECOG-PS 0-1 - LUX-Lung 3 Studie (Boehringer Ingelheim, 2014)</i></p>						
Endpunkt	Popula- tion (Sub- gruppe)	Afatinib	Chemo- therapie	Behandlung- seffekt Afatinib vs. Cisplatin+ Pemetrexed		Inter- aktion nach Alter (p- Wert ^b)
		n/N	n/N	RR ^a / HR	95%-KI	
Husten SV: (QLQ- LC13)	LUX- Lung 3 Ge- samt- popula- tion	121/218	38/105	1,53	1,16;2,03	-
	<60 Jahre	56/93	13/46	2,13	1,31; 3,48	0,0665
	≥60 Jahre	65/125	25/59	1,23	0,87; 1,73	-
	<70 Jahre	103/176	31/90	1,70	1,24; 2,32	0,0907
	≥70 Jahre	18/42	7/15	0,92	0,48; 1,75	-

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Endpunkt	Popula- tion (Sub- gruppe)	Afatinib	Chemo- therapie	Behandlung- seffekt Afatinib vs. Cisplatin+ Pemetrexed		Inter- aktion nach Alter (p- Wert ^b)	
		n/N	n/N	RR ^a / HR	95%-KI		
Husten ZV: (QLQ- LC13)	LUX- Lung 3 Ge- samt- popula- tion	78/230	44/115	0,60	0,41; 0,87	-	
	<60 Jahre	30/98	20/51	0,40	0,22; 0,72	0,2690	
	≥60 Jahre	48/132	24/64	0,70	0,43; 1,16	-	
	<70 Jahre	58/182	38/99	0,48	0,31; 0,73	0,2538	
	≥70 Jahre	20/48	6/16	0,94	0,38; 2,36	-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Endpunkt	Popula- tion (Sub- gruppe)	Afatinib	Chemo- therapie	Behandlung- seffekt Afatinib vs. Cisplatin+ Pemetrexed		Inter- aktion nach Alter	
		n/N	n/N	RR ^a / HR	95%-KI	(p- Wert ^b)	
Körper- liche Funktion V: (QLQ-C30)	LUX- Lung 3 Ge- samt- popula- tion	53/218	12/107	2,17	1,21; 3,88	-	
	<60 Jahre	27/93	6/46	2,23	0,99; 5,01	0,9312	
	≥60 Jahre	26/125	6/61	2,11	0,92; 4,87	-	
	<70 Jahre	46/176	9/92	2,67	1,37; 5,21	0,0974	
	≥70 Jahre	7/42	3/15	0,83	0,25; 2,81	-	

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Endpunkt	Popula- tion (Sub- gruppe)	Afatinib	Chemo- therapie	Behandlung- seffekt Afatinib vs. Cisplatin+ Pemetrexed		Inter- aktion nach Alter	
		n/N	n/N	RR ^a / HR	95%-KI	(p- Wert ^b)	
Körper- liche Funktion ZV: (QLQ-C30)	LUX- Lung 3 Ge- samt- popula- tion	135/230	70/115	0,73	0,54; 0,98	-	
	<60 Jahre	52/98	29/51	0,62	0,39; 0,98	0,3996	
	≥60 Jahre	83/132	41/64	0,77	0,52; 1,12	-	
	<70 Jahre	104/182	60/99	0,65	0,47; 0,90	0,5637	
	≥70 Jahre	31/48	10/16	0,84	0,41; 1,72	-	
<p>a. Bei den Ergebnissen der PRO-Endpunkte zur Verbesserung der Symptome oder QoL stellt in der Darstellung von BI ein RR von größer 1 einen Vorteil für Afatinib dar.</p> <p>b. p-Wert des Q-Tests auf Heterogenität (SV, V) bzw. des Interaktionsterms aus der Cox-Regression (ZV)</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko;</p>							
<p>Ergebnisse zu PFS und OS sind altersabhängig</p> <p>In der LUX-Lung 3 Studie lassen sich altersabhängige Effekte weder beim Gesamtüberleben noch beim primären Endpunkt PFS beobachten (Tabelle 7). Dies wurde auch von der EMA bestätigt, die darauf hinweist, dass der Behand-</p>							

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
<p>lungseffekt von Afatinib gemäß Alter ähnlich war und auch keine Effekte des Alters auf pharmakokinetische Parameter zu beobachten waren (European Medicines Agency, 2013). Dies ist nach Ansicht von BI ein weiterer Hinweis darauf, dass es sich bei den oben aufgeführten Alterseffekten um Zufallsbefunde handelt.</p> <p><i>Tabelle 7: Ergebnisse zu PFS und OS für Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) - LUX-Lung 3 Studie (Boehringer Ingelheim, 2013b, Boehringer Ingelheim, 2013e)</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed</th> <th rowspan="2">Interaktions p-Wert für Alter</th> </tr> <tr> <th>HR [95%-KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS^a</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gesamt-population</td> <td>0,58 [0,43; 0,78]</td> <td>0,0004</td> <td>0,5805</td> </tr> <tr> <td><65 Jahre^a</td> <td>0,53 [0,36; 0,76]</td> <td>0,0006</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>≥65 Jahre^a</td> <td>0,64 [0,39;1,03]</td> <td>0,0636</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>OS^b</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gesamt-population</td> <td>0,91 [0,66; 1,25]</td> <td>0,5457</td> <td>0,9976</td> </tr> <tr> <td><65 Jahre^b</td> <td>0,92 [0,62; 1,37]</td> <td>0,6867</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>≥65 Jahre^b</td> <td>0,95 [0,57, 1,57]</td> <td>0,8269</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. 1. Datenschnitt: Februar 2012 b. 2. Datenschnitt: Januar 2013 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben);</p>				Endpunkt	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed		Interaktions p-Wert für Alter	HR [95%-KI]	p-Wert	PFS^a				Gesamt-population	0,58 [0,43; 0,78]	0,0004	0,5805	<65 Jahre ^a	0,53 [0,36; 0,76]	0,0006	-	≥65 Jahre ^a	0,64 [0,39;1,03]	0,0636	-	OS^b				Gesamt-population	0,91 [0,66; 1,25]	0,5457	0,9976	<65 Jahre ^b	0,92 [0,62; 1,37]	0,6867	-	≥65 Jahre ^b	0,95 [0,57, 1,57]	0,8269	-
Endpunkt	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed		Interaktions p-Wert für Alter																																						
	HR [95%-KI]	p-Wert																																							
PFS^a																																									
Gesamt-population	0,58 [0,43; 0,78]	0,0004	0,5805																																						
<65 Jahre ^a	0,53 [0,36; 0,76]	0,0006	-																																						
≥65 Jahre ^a	0,64 [0,39;1,03]	0,0636	-																																						
OS^b																																									
Gesamt-population	0,91 [0,66; 1,25]	0,5457	0,9976																																						
<65 Jahre ^b	0,92 [0,62; 1,37]	0,6867	-																																						
≥65 Jahre ^b	0,95 [0,57, 1,57]	0,8269	-																																						

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>6 Afatinib verbessert die Lebensqualität sowie Symptomatik und verzögert die Zeit bis zur Verschlechterung dieser Endpunkte bei Patienten mit Del19 und L858R Mutationen (häufige Mutationen)</p> <p>Vorgehen des IQWiG (Kapitel 2.3.1.1, 2.4.1, 2.5.1 und 2.5.4)</p> <p><i>Auch für den EGFR-Mutationstyp sieht das IQWiG eine Effektmodifikation und nimmt für OS, Fatigue und körperliche Funktion eine differenzierte Zusatznutzenbewertung für Del19, L858R und seltene/andere Mutationen vor. Untersuchungen auf Zufallsbefunde bei den Effektmodifikatoren mittels eines zweiten RCT (LUX-Lung 6 Studie) wurden nicht durchgeführt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014).</i></p> <p>BI Stellungnahme</p> <p>In seiner Gesamtaussage zum Zusatznutzen kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass die beobachteten Effekte für die Subgruppe der Patienten mit L858R Mutation und einem Alter <65 Jahren einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und für die Subgruppe der Patienten mit L858R Mutation und einem Alter ≥65 Jahren keinen Beleg eines Zusatznutzens ergeben.</p> <p>Wie bereits in Abschnitt 5 begründet, ist BI der Ansicht, dass eine getrennte Bewertung der Subgruppen nach Alter nicht adäquat ist. Die Ergebnisse in der Subgruppe der Patienten mit L858R Mutation können zudem durch Imbalancen prognostischer Faktoren zwischen den Behandlungsarmen beeinflusst sein (siehe 4.3.1.3.2, Modul 4A). Solche Imbalancen lagen für die Subgruppe der Patienten mit Del19 Mutation nicht vor.</p> <p>In der Gruppe der L858R Mutation wurden bei der Baseline Tumorlast, konkret beim Vorhandensein von Lebermetastasen (Afatinib 12,1%; Cisplatin+Pemetrexed 6,4%), Knochenmetastasen (52,7% vs. 34,0%), und Hirnmetastasen (9,9% vs. 14,9%) Unterschiede beobachtet, hauptsächlich zum Nachteil von Afatinib. Diese Ungleichgewichte könnten das Ergebnis in dieser Subgruppe negativ für Afatinib beeinflusst haben. In einer Sensitivitätsanalyse für den</p>	<p>Die Studie LUX-Lung 6 wird in der Bewertung des G-BA nicht berücksichtigt. In dieser Studie wurde als Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin verwendet. Allerdings wurde Gemcitabin in einer Dosierung von 1000 mg/m² Körperoberfläche eingesetzt, was nicht der zulassungskonformen Dosierung von Gemcitabin in Deutschland entspricht (1250 mg/m² Körperoberfläche im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Cisplatin). Zudem wurde die Studie LUX-Lung 6 ausschließlich im asiatischen Raum durchgeführt, wodurch darüberhinaus die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt wird.</p> <p>Endpunkt Fatigue:</p> <p>Für den Endpunkt Fatigue wurde in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib beobachtet: Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik lag bei 63,5 % im Interventionsarm versus 69,6 % im Kontrollarm und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 3 Monate im Interventionsarm versus 1,7 Monate im Kontrollarm (p = 0,009). Zudem zeigte sich ein Hinweis auf Subgruppeneffekte in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus (Interaktions-tests: Verbesserung der Symptomatik: p = 0,009; Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik: p = 0,077). Für die Bewertung Zusatznutzens werden daher die Ergebnisse der Subgruppen herangezogen.</p> <p>In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 lag der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik bei 63,7 % im Interventionsarm versus 78,9 % im Kontrollarm (p = 0,002). In den Subgruppen der Patienten mit EGFR-Mutation L858R oder anderen EGFR-Mutationen ergaben sich für den Endpunkt Fatigue keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Endpunkt Körperliche Funktion:</p> <p>Für den Endpunkt Körperliche Funktion wurden für beide Operationalisierungen Unterschiede zugunsten von Afatinib beobachtet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>primären Endpunkt PFS wurde für diese Faktoren adjustiert. Das Vorgehen Imbalancen prognostischer Faktoren zu überprüfen und gegebenenfalls eine adjustierte Analyse durchzuführen wird so auch von der EMA empfohlen (European Medicines Agency, 2014). In der Del19 Gruppe änderte sich der Schätzer für die HR für PFS kaum (HR: 0,23 [95%-KI: 0,14; 0,38] in der adjustierten Analyse verglichen mit der HR [95%-KI]: 0,28 [0,18; 0,44] in der nicht adjustierten Analyse). In der L858R Gruppe ergab sich jedoch ein adjustierter Schätzer für die HR von 0,50 [95%-KI: 0,30; 0,83] verglichen mit einem nicht-adjustierten Schätzer für die HR von 0,73 [95%-KI: 0,46; 1,16]. Dies legt den Schluss nahe, dass bei PFS und auch bei anderen Endpunkten der Effekt von Afatinib in der L858R Gruppe durch dieses Randomisierungsergebnis unterschätzt wird und deshalb Hinweise auf oder Belege für Interaktionen zurückhaltend bewertet werden sollten. Die beobachteten Belege für Interaktionen in der LUX-Lung 3 Studie wurden in der LUX-Lung 6 Studie für fast alle Endpunkte nicht bestätigt, was auf falsch-positive Ergebnisse in der LUX-Lung 3 Studie schließen lässt und zudem nahelegt, dass die Unterschiede bei den EGFR-Mutationen durch die beschriebenen Ungleichgewichte verursacht wurden. Die einzige Ausnahme ist die Effektmodifikation bei OS, die sowohl in der LUX-Lung 3 Studie als auch in der LUX-Lung 6 Studie in gleichem Ausmaß (d.h. Beleg auf Interaktion) für Del19 beobachtet wurde. Auf die weiteren Endpunkte, die vom IQWiG nach Del19, L858R und seltene/andere Mutationen differenziert wurden, wird im Folgenden detailliert eingegangen.</p> <p>Fatigue</p> <p>Beim Endpunkt Fatigue sieht das IQWiG einen Hinweis auf Effektmodifikation, da die p-Werte der Interaktionstests bezüglich EGFR-Mutationen für die Responderanalyse < 0,05 und für die Zeit bis zur Verschlechterung < 0,2 waren, und nahm eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Del19, L858R und seltene/andere Mutationen vor. Für die Responderanalysen bestätigt sich jedoch die Effektmodifikation in der LUX-Lung 6 Studie nicht. Allerdings ergibt sich bei der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik in der Kategorisierung häufige (Del19+L858R) vs. seltene/andere Mutationen ein Hinweis auf</p>	<p>In der Gesamtpopulation lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der körperlichen Funktion bei 24,3 % im Interventionsarm versus 11,2 % im Kontrollarm (p = 0,009). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktion lag bei 58,7 % im Interventionsarm versus 60,9 % im Kontrollarm und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 5,6 Monate im Interventionsarm versus 2,8 Monate im Kontrollarm (p = 0,035). Zudem zeigte sich ein Hinweis auf Subgruppeneffekte in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus (Interaktionstests: Verbesserung der Symptomatik: p = 0,143; Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik: p = 0,006). Für die Bewertung Zusatznutzens werden daher die Ergebnisse der Subgruppen herangezogen.</p> <p>In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der körperlichen Funktion bei 27,1 % im Interventionsarm versus 8,9 % im Kontrollarm (p = 0,015). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktion lag bei 50,4 % im Interventionsarm versus 68,4 % im Kontrollarm (p < 0,001). In den Subgruppen der Patienten mit EGFR-Mutation L858R oder anderen EGFR-Mutationen ergaben sich für den Endpunkt Körperliche Funktion keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>Effektmodifikation auch in der LUX-Lung 6 Studie ($p=0,1665$). Jedoch sind die Effekte bei Del19 und L858R homogen ($p=0,8780$). Auch in der Studie LUX-Lung 3 sind bei der Zeit bis zur Verschlechterung in Fatigue die Effekte in den Subgruppen der Patienten mit Del19 und L858R Mutationen homogen ($p=0,4423$) und die Interaktion besteht zwischen häufigen (Del19+L858R) und seltene/andere Mutationen ($p=0,0321$) (Tabelle 8). Daher wäre hier bei einer Aufspaltung gemäß Mutationstyp eine Ableitung des Zusatznutzens für häufige Mutationen (Del19+L858R) kombiniert angebracht wie es das IQWiG auch für Dyspnoe vorgenommen hat. Dies führt auch zu einem Zusatznutzen für Patienten mit L858R Mutation (häufige Mutationen [Del19+L858R]: HR 0,61 [95%-KI: 0,45; 0,82]).</p> <p><i>Tabelle 8: Ergebnisse des Endpunktes Fatigue für die Gesamtpopulation und nach EGFR-Mutationstyp – LUX-Lung 3 Studie (Boehringer Ingelheim, 2013b, Boehringer Ingelheim, 2013a, Boehringer Ingelheim, 2013f)</i></p>						
Endpunkt	Popula- tion (Sub- gruppe)	Afatinib	Chemo- therapie	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+ Pemetrexed		Paar- weise Inter- aktion (p-Wert)
		n/N	n/N	RR ^a / HR	95%-KI	
Fatigue SV: (QLQ- C30)	LUX- Lung 3 Gesamt- popula- tion	77/218	27/107	1,40	0,96; 2,03	-
	Del19	45/107	9/56	2,62	1,38; 4,96	0,0100 ^b
	L858R	28/88	14/40	0,91	0,54; 1,53	
	Häufige (Del19+ L858R)	73/195	23/96	1,56	1,05; 2,33	0,0634 ^c
	Seltene/ andere	4/23	4/11	0,48	0,15; 1,56	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Endpunkt	Popula- tion (Sub- gruppe)	Afatinib	Chemo- therapie	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+ Pemetrexed		Paar- weise Inter- aktion
		n/N	n/N	RR^a/ HR	95%-KI	(p-Wert)
Fatigue SV: (QLQ-C30)	LUX- Lung 6 Gesamt- popula- tion	92/228	20/101	2,04	1,33; 3,11	-
	Del19	46/118	10/53	2,07	1,13; 3,77	0,6961 ^b
	L858R	35/85	9/38	1,74	0,93; 3,25	
	Häufige (Del19+ L858R)	81/203	19/91	1,91	1,24; 2,95	0,4001 ^c
Seltene/ andere	11/25	1/10	4,40	0,65; 29,75		

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Endpunkt	Popula- tion (Sub- gruppe)	Afatinib	Chemo- therapie	Behandlungs- effekt Afatinib vs. Cisplatin+ Pemetrexed		Paar- weise Inter- aktion (p-Wert)	
		n/N	n/N	RR ^a / HR	95%-KI		
Fatigue ZV: (QLQ- C30)	LUX- Lung 3 Gesamt- popula- tion	146/230	80/115	0,69	0,52; 0,92	-	
	Del19	72/113	45/57	0,55	0,37; 0,80	0,4423 ^b	
	L858R	52/91	27/47	0,69	0,43; 1,11		
	Häufige (Del19+ L858R)	124/204	72/104	0,61	0,45; 0,82	0,0321 ^d	
Seltene/ andere	22/26	8/11	1,56	0,69; 3,51			

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Endpunkt	Popula- tion (Sub- gruppe)	Afatinib	Chemo- therapie	Behandlungs- effekt Afatinib vs. Cisplatin+ Pemetrexed		Paar- weise Inter- aktion
		n/N	n/N	RR ^a / HR	95%-KI	(p-Wert)
Fatigue ZV: (QLQ-C30)	LUX- Lung 6 Gesamt- popula- tion	134/242	76/122	0,53	0,40; 0,71	-
	Del19	66/124	37/62	0,59	0,39; 0,90	0,8780 ^b
	L858R	56/92	30/46	0,56	0,36; 0,89	
	Häufige (Del19+ L858R)	122/216	67/108	0,57	0,42; 0,78	0,1665 ^d
	Seltene/ andere	12/26	9/14	0,24	0,10; 0,62	
<p>a. Bei den Ergebnissen der PRO-Endpunkte zur Verbesserung der Symptome oder QoL stellt in der Darstellung von BI ein RR von größer 1 einen Vorteil für Afatinib dar.</p> <p>b. p-Wert des Q-Tests auf Heterogenität bezüglich Del19 vs. L858R</p> <p>c. p-Wert des Q-Tests auf Heterogenität bezüglich häufige (Del19+L858R) vs. seltene/andere Mutationen</p> <p>d. p-Wert des Interaktionsterms für häufige (Del19+L858R) vs. seltene/andere Mutationen aus der Cox-Regression</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko;</p>						

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Körperliche Funktion</p> <p>Auch beim Endpunkt körperliche Funktion sieht das IQWiG einen Hinweis auf Effektmodifikation, da die p-Werte der Interaktionstests bezüglich EGFR Mutationen für die Responderanalyse $< 0,2$ und für die Zeit bis zur Verschlechterung $< 0,05$ waren, und spaltet den Zusatznutzen für Del19, L858R und seltene/andere Mutationen auf. Allerdings bestätigte die LUX-Lung 6 Studie diese Ergebnisse nicht. Daher vertritt BI die Position, dass ein Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abzuleiten ist.</p> <p>Außerdem ist für die Responderanalyse der Patienten mit Verbesserung der körperlichen Funktion zwischen Del19 und L858R kein Hinweis auf paarweise Interaktion zu sehen ($p=0,6730$), sondern nur in der Kategorisierung zwischen häufigen (Del19+L858R) und seltenen/anderen Mutationen ($p=0,0537$).</p> <p>Daher wäre bei einer Unterscheidung nach EGFR-Mutationstyp auch hier eine Ableitung für häufige Mutationen (Del19+L858R) kombiniert angebracht. Dies führt auch zu einem Zusatznutzen für Patienten mit L858R Mutation (häufige Mutationen [Del19+L858R: RR: 2,68 [95%-KI 1,38; 5,22]). Damit ist hier ein erheblicher Zusatznutzen für häufige Mutationen (Del19+L858R) belegt (Tabelle 9).</p> <p>Für die Zeit bis zur Verschlechterung besteht zwar zwischen Del19 und L858R ein Hinweis auf paarweise Interaktion ($p=0,0833$), jedoch sind die Effekte gleichgerichtet, wohingegen die seltenen/anderen Mutationen einen gegenläufigen Effekt andeuten. Der gepoolte Effekt zeigt für Del19+L858R einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib (HR: 0,61 [95%-KI: 0,45; 0,83]) (Tabelle 9).</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<p><i>Tabelle 9: Ergebnisse des Endpunktes körperliche Funktion für die Gesamtpopulation und nach EGFR-Mutationstyp – LUX-Lung 3 Studie (Boehringer Ingelheim, 2013b, Boehringer Ingelheim, 2013a, Boehringer Ingelheim, 2013f)</i></p>						
Endpunkt	Population (Subgruppe)	Afatinib	Chemo- therapie	Behandlungs- effekt Afatinib vs. Cisplatin+ Pemetrexed		Paar- weise Inter- aktion (p-Wert)
		n/N	n/N	RR ^a / HR	95%-KI	
Körper- liche Funktion V: (QLQ-C30)	LUX-Lung 3 Gesamt- population	53/218	12/107	2,17	1,21; 3,88	-
	Del19	29/107	5/56	3,04	1,24; 7,41	0,6730 ^b
	L858R	20/88	4/40	2,27	0,83; 6,22	
	Häufige (Del19+ L858R)	49/195	9/96	2,68	1,38; 5,22	0,0537 ^c
	Seltene/ andere	4/23	3/11	0,64	0,17; 2,37	
	LUX-Lung 6 Gesamt- population	64/227	16/101	1,78	1,08; 2,92	-
	Del19	32/118	9/53	1,60	0,82; 3,10	0,9818 ^b
	L858R	25/84	7/38	1,62	0,77; 3,40	
	Häufige (Del19+ L858R)	57/202	16/91	1,60	0,98; 2,64	0,3392 ^c
	Seltene/ andere	7/25	0/10	6,18	0,39; 98,7	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Endpunkt	Population (Subgruppe)	Afatinib	Chemo- therapie	Behandlungs- effekt Afatinib vs. Cisplatin+ Pemetrexed		Paar- weise Inter- aktion
		n/N	n/N	RR ^a / HR	95%-KI	(p-Wert)
Körper- liche Funktion ZV: (QLQ- C30)	LUX-Lung 3 Gesamt- population	135/230	70/115	0,73	0,54; 0,98	-
	Del19	57/113	39/57	0,49	0,32; 0,74	0,0833 ^b
	L858R	58/91	25/47	0,85	0,53; 1,36	
	Häufige (Del19+ L858R)	115/204	64/104	0,61	0,45; 0,83	0,0165 ^d
	Seltene/ andere	20/26	6/11	1,98	0,79; 4,94	
	LUX-Lung 6 Gesamt- population	110/242	66/122	0,37	0,26; 0,51	-
	Del19	54/124	34/62	0,37	0,23; 0,59	0,7122 ^b
	L858R	41/92	25/46	0,33	0,19; 0,56	
	Häufige (Del19+ L858R)	95/216	59/108	0,35	0,24; 0,50	0,2725 ^d
	Seltene/ andere	15/26	7/14	0,49	0,19; 1,30	

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Endpunkt	Population (Subgruppe)	Afatinib	Chemo- therapie	Behandlungs- effekt Afatinib vs. Cisplatin+ Pemetrexed		Paar- weise Inter- aktion (p-Wert)	
		n/N	n/N	RR ^a / HR	95%-KI		
<p>a. Bei den Ergebnissen der patientenberichteten Endpunkte (PRO: Patient-Reported Outcomes) zur Verbesserung der Symptome oder Lebensqualität (QoL: Quality of Life) stellt in der Darstellung von BI ein Relatives Risiko (RR) von größer 1 einen Vorteil für Afatinib dar.</p> <p>b. p-Wert des Q-Tests auf Heterogenität bezüglich Del19 vs. L858R (Eigene Berechnung)</p> <p>c. p-Wert des Q-Tests auf Heterogenität bezüglich häufige (Del19+L858R) vs. seltene/andere Mutationen (Eigene Berechnung)</p> <p>d. p-Wert des Interaktionsterms für häufige (Del19+L858R) vs. seltene/andere Mutationen aus der Cox-Regression (Eigene Berechnung)</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); RR: Relatives Risiko;</p>							
<p>7 Die einzelnen EGFR-Mutationstypen in der heterogenen Gruppe der seltenen/anderen EGFR-Mutationen müssen individuell betrachtet werden</p> <p>Vorgehen des IQWiG (Kapitel 2.3.1.1, 2.4.1, 2.5.1 und 2.5.4)</p> <p><i>Auch für den EGFR-Mutationstyp sieht das IQWiG eine Effektmodifikation und nimmt für OS, Fatigue und körperliche Funktion eine differenzierte Zusatznutzenbewertung für Del19, L858R und seltene/andere Mutationen vor. Untersuchungen auf Zufallsbefunde bei den Effektmodifikatoren mittels eines zweiten</i></p>						<p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegt für Afatinib in der Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen ein geringerer Nutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor. Diese Einstufung trägt der Verringerung des Gesamtüberlebens in der Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen Rechnung. Aufgrund der unterschiedlichen Mutationen innerhalb der Subgruppe ist nicht ausgeschlossen, dass für verschiedene einzelne Mutationen Ergebnisse mit unterschiedlicher Effektrichtung vorliegen können.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit wird als Hinweis eingestuft. Hierbei wird zum einen das geringe Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigt, zum anderen aber auch das Vorliegen von nur einer für die Nutzenbewer-</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>RCT (LUX-Lung 6 Studie) wurden nicht durchgeführt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014).</i></p> <p>BI Stellungnahme</p> <p>Für die Subgruppe der Patienten mit seltenen/anderen Mutationen (weder Del19 noch L858R Mutationen) kam das IQWiG zu dem Schluss, dass ein Hinweis für einen geringeren Nutzen besteht. Diese Bewertung beruht vorrangig auf den Ergebnissen des Endpunktes Gesamtüberleben.</p> <p>Bei den Patienten mit seltenen/anderen Mutationen handelt es sich um eine sehr kleine (LUX-Lung 3 Studie: n=37 [10,7%]; LUX-Lung 6 Studie: n=40 [11,0%]) und heterogene Subgruppe, die sich in insgesamt fünf Hauptgruppen (T790M, Exon 20 Insertionen, S768I, G719X und L861Q) aufteilen. In den Studien LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 wurden diese Mutationen mittels des Therascreen Mutationstests bestimmt. Dieser Test erfasst ein Spektrum von 29 seltenen/anderen Mutationen, für welche zum Teil ein unterschiedliches Ansprechen auf eine Therapie mit reversiblen TKI bereits bekannt ist (De Pas et al., 2011). Auch in der bisher größten, prospektiven Datenanalyse der seltenen/anderen Mutationen aus den Studien LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 wurden Unterschiede in der Therapieantwort beobachtet (Yang, 2013). Interessanterweise zeigte Afatinib auch Aktivität bei seltenen/anderen Mutationen (Exon 18: G719X, Exon 20: S768I und Exon 21: L861Q), für die ein geringes Therapieansprechen auf reversible TKI bekannt ist. Die beobachtete Aktivität von Afatinib bei diesen seltenen EGFR-Mutationstypen war mit der Aktivität bei häufigen Mutationen vergleichbar. Demgegenüber wurde jedoch überwiegend eine geringe Therapieantwort bei Patienten mit Exon 20 Insertionen und T790M Mutationen beobachtet (Tabelle 10). BI ist der Meinung, dass trotz der geringen Patientenzahl pro Gruppe diese Ergebnisse als Hinweise auf die Wirksamkeit von Afatinib auch bei bestimmten seltenen/anderen Mutationstypen zu werten sind.</p>	<p>tung geeigneten Studie.</p> <p>Die Bewertung des G-BA basiert auf den Ergebnissen der Studie LUX-Lung 3. Die Studie LUX-Lung 6 wird in der Bewertung des G-BA nicht berücksichtigt. In dieser Studie wurde als Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin verwendet. Allerdings wurde Gemcitabin in einer Dosierung von 1000 mg/m² Körperoberfläche eingesetzt, was nicht der zulassungskonformen Dosierung von Gemcitabin in Deutschland entspricht (1250 mg/m² Körperoberfläche im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Cisplatin). Zudem wurde die Studie LUX-Lung 6 ausschließlich im asiatischen Raum durchgeführt, wodurch darüberhinaus die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt wird.</p>

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p>Tabelle 10: Aktivität von Afatinib bei spezifischen, seltenen/anderen EGFR-Mutationen (Yang, 2013)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Genotypen</th> <th>PFS Median^a (in Monaten) (95%-KI)</th> <th>OS Median^a (in Monaten) (95%-KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>G719X (n=18)</td> <td>G719X (n=8) G719X+T790M (n=1) G719X+S768I (n=5) G719X+L861Q (n=3) G719X+T790M+L858R (n=1)</td> <td>13,8 (6,8–NE)</td> <td>26,9 (16,4–NE)</td> </tr> <tr> <td>L861Q (n=16)</td> <td>L861Q (n=12) L861Q+G719X (n=3) L861Q+Del19 (n=1)</td> <td>8,2 (4,5–16,6)</td> <td>16,9 (15,3–22,0)</td> </tr> <tr> <td>S768I (n=8)</td> <td>S768I (n=1) S768I + G719X (n=5) S768I +L858R (n=2)</td> <td>14,7 (2,6–NE)</td> <td>NE (3,4–NE)</td> </tr> <tr> <td>T790M (n=14)</td> <td>De Novo^b T790M</td> <td>2,9 (0,3–13,8)</td> <td>14,9 (1,5-30,5)</td> </tr> <tr> <td>Exon 20 Insertionen (n=23)</td> <td>-</td> <td>2,7 (0,4-11,9)</td> <td>9,4 (0,4-32,2+)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Der Median bezüglich Afatinib-Armen aus den Studien LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 gepoolt. b. De novo ist eine neuauftretende T790M Mutation, die bereits vor einer Therapie bestand. KI: Konfidenzintervall; NE: Not estimatable (Nicht berechenbar); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben);</p>				Genotypen		PFS Median ^a (in Monaten) (95%-KI)	OS Median ^a (in Monaten) (95%-KI)	G719X (n=18)	G719X (n=8) G719X+T790M (n=1) G719X+S768I (n=5) G719X+L861Q (n=3) G719X+T790M+L858R (n=1)	13,8 (6,8–NE)	26,9 (16,4–NE)	L861Q (n=16)	L861Q (n=12) L861Q+G719X (n=3) L861Q+Del19 (n=1)	8,2 (4,5–16,6)	16,9 (15,3–22,0)	S768I (n=8)	S768I (n=1) S768I + G719X (n=5) S768I +L858R (n=2)	14,7 (2,6–NE)	NE (3,4–NE)	T790M (n=14)	De Novo ^b T790M	2,9 (0,3–13,8)	14,9 (1,5-30,5)	Exon 20 Insertionen (n=23)	-	2,7 (0,4-11,9)	9,4 (0,4-32,2+)
Genotypen		PFS Median ^a (in Monaten) (95%-KI)	OS Median ^a (in Monaten) (95%-KI)																								
G719X (n=18)	G719X (n=8) G719X+T790M (n=1) G719X+S768I (n=5) G719X+L861Q (n=3) G719X+T790M+L858R (n=1)	13,8 (6,8–NE)	26,9 (16,4–NE)																								
L861Q (n=16)	L861Q (n=12) L861Q+G719X (n=3) L861Q+Del19 (n=1)	8,2 (4,5–16,6)	16,9 (15,3–22,0)																								
S768I (n=8)	S768I (n=1) S768I + G719X (n=5) S768I +L858R (n=2)	14,7 (2,6–NE)	NE (3,4–NE)																								
T790M (n=14)	De Novo ^b T790M	2,9 (0,3–13,8)	14,9 (1,5-30,5)																								
Exon 20 Insertionen (n=23)	-	2,7 (0,4-11,9)	9,4 (0,4-32,2+)																								

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der LUX-Lung 3 Studie zeigte sich, dass in der Subgruppe der seltenen/anderen Mutationen eine unterschiedliche Verteilung von Patienteneigenschaften bei Studieneinschluss (Baseline) zwischen den Behandlungsarmen bestand. Die Unterschiede wiesen auf eine höhere Tumorlast und ein häufigeres Vorkommen von Metastasen in der Afatinib-Gruppe hin (siehe 4.3.1.3.2, Modul 4A), so dass ein schlechteres Ergebnis für Afatinib in dieser Subgruppe nicht zweifelsfrei auf den Genotyp zurückgeführt werden kann, sondern möglicherweise durch Ungleichgewichte bezüglich der Patienteneigenschaften beeinflusst wurde, wie auch in Abschnitt 6 für die L858R-Population beschrieben. Folglich ist eine verzerrungsfreie Bewertung von Afatinib in dieser Subgruppe nicht möglich. Es ist daher fraglich, ob negative Effekte in der Afatinib-Gruppe in einem direkten kausalen Zusammenhang mit der Afatinib-Behandlung stehen oder durch andere externe Einflüsse bedingt sind.</p> <p>Diese Unterschiede in den Patienteneigenschaften waren bei den Patienten mit seltenen/anderen Mutationen in der LUX-Lung 6 Studie nicht vorhanden. Als Folge trat für das Gesamtüberleben in dieser Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf. Zusätzlich zeigten sich in der LUX-Lung 6 Studie keine Hinweise auf Effektmodifikation durch den EGFR-Mutationstyp bezüglich PFS und anderen Endpunkten.</p> <p>In der LUX-Lung 6 Studie zeigte sich eine hohe Aktivität von Afatinib auch in der Gruppe der seltenen Mutationen (ORR: 65%).</p> <p>Zusammenfassend ist BI der Meinung, dass die vorliegenden Ergebnisse als Hinweise für die Wirksamkeit von Afatinib auch bei bestimmten seltenen/anderen Mutationstypen zu werten sind, auch wenn durch die geringe Patientenzahl pro Gruppe die Unsicherheit steigt. In der Ableitung des Zusatznutzens spricht dies für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Gruppe der anderen/seltenen Mutationen.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>8 Die spezifischen Lungenkrebs Symptome sind als schwerwiegend einzustufen</p> <p>Vorgehen des IQWiG (Kapitel 2.5.1.1)</p> <p><i>Das IQWiG benennt in seiner Nutzenbewertung keine Symptome, die als schwerwiegend einzustufen sind, und gibt hierfür keine Erklärung ab (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014).</i></p> <p>BI Stellungnahme</p> <p>Im Vergleich zu anderen Krebspatienten sind NSCLC-Patienten einer besonders hohen Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ausgesetzt (Krech et al., 1992, McCannon and Temel, 2012, Degner and Sloan, 1995). Einige der häufigsten initialen und den Patienten sehr belastenden Symptome des Lungenkarzinoms sind Husten (8%-75%), Dyspnoe (3%-60%) und Brustschmerzen (20%-49%) (Goeckenjan et al., 2010). Diese häufigen und für das Lungenkarzinom spezifischen, respiratorischen Symptome werden in Modul 4A, Abschnitt 4.2.5.2 durch BI begründet als schwerwiegend eingestuft, da ihrer Kontrolle für die QoL der Patienten eine besondere Bedeutung zukommt. Insbesondere in der Palliativsituation eines fortgeschrittenen NSCLC steht die QoL durch Vermeidung, Reduktion oder Verzögerung der Symptombelastung im Mittelpunkt. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Crizotinib wurden auch vom G-BA die Symptome Husten, Atemnot und Schmerz als bedeutsame Symptome bewertet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a).</p> <p>Die Bedeutung der Verbesserung der lungenkrebspezifischen Symptome konnte auch eine Patientenpräferenz-Studie von (Bridges et al., 2012) belegen, in der Patienten mit NSCLC eine Verlängerung des PFS zusammen mit einer Verbesserung der Symptomschwere als am wichtigsten erachteten. Ähnliche Ergebnisse zeigte auch das Discrete Choice Experiment von Mühlbacher et al.</p>	<p>Die Symptomatik der Patienten wurde mit den Symptomskalen des lungenkrebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 sowie des onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Dabei wurden zwei Operationalisierungen verwendet: Verbesserung der Symptomatik (Verbesserung des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert) und Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert). Subgruppeneffekte nach EGFR-Mutationsstatus wurden für alle Endpunkte der Symptomskalen und für beide Operationalisierungen untersucht.</p> <p>In der Gesamtpopulation traten signifikante Unterschiede zugunsten von Afatinib bei folgenden Endpunkten auf: Dyspnoe, Husten, Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (Brust), Haarausfall, Fatigue, sowie Übelkeit und Erbrechen. Für die Endpunkte Dyspnoe und Fatigue zeigten sich zudem relevante Subgruppeneffekte nach EGFR-Mutationsstatus.</p> <p>Signifikante Unterschiede zuungunsten von Afatinib traten in der Gesamtpopulation für folgende Endpunkte auf: Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, Diarrhö. Subgruppeneffekte nach EGFR-Mutationsstatus lagen nicht vor.</p> <p>Bei der Bewertung der Ergebnisse zur Symptomatik ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Mühlbacher et al., 2013).</p> <p>Zum Ende des Lebens hin nehmen Häufigkeit und Schweregrad der lungenkrebspezifischen Symptome wie Dyspnoe (Currow et al., 2010), Husten, Brustschmerzen und Bluthusten zu (Lutz et al., 2001). Daher kommt neben der Verbesserung der Symptomschwere auch der Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung dieser schwerwiegenden Symptome eine besondere Bedeutung zu. Sowohl in der LUX-Lung 3 Studie als auch in der LUX-Lung 6 Studie konnten klinisch relevante und signifikante längere Zeiten bis zur Verschlechterung von spezifischen Lungenkrebs-symptomen mittels der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 gezeigt werden.</p> <p>Zusammenfassend ist BI der Auffassung, dass die spezifischen Lungenkrebs-symptome Husten, Bluthusten, Dyspnoe und Schmerz (Brust und Arm/Schulter) als schwerwiegend eingestuft und als solche bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten.</p>	
<p>9 Verzögerung des Krankheitsfortschreitens (PFS) ist ein patientenrelevanter Endpunkt</p> <p>Vorgehen des IQWiG (Kapitel 2.4.1.1 und 2.7.2.4.3)</p> <p><i>Der Endpunkt PFS wurde abermals vom IQWiG in einer Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingestuft, da er objektiv mittels bildgebender Verfahren gemäß den RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)-Kriterien erfasst und bisher nicht als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben validiert wurde (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014).</i></p> <p>BI Stellungnahme</p> <p>Die Nichtanerkennung von PFS erfolgte ohne Berücksichtigung der eingereichten Ergebnisse einer Patientenpräferenz-Studie von Mühlbacher et al. (2013)</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in der Studie bereits direkt mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-LC13 und QLQ-C30 erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Bridges et al. (2012) bei NSCLC-Patienten (siehe 4.2.5.2, Modul 4A). Beide Patientenpräferenz-Studien belegen, dass Patienten mit NSCLC eine Verlängerung des PFS zusammen mit einer Verbesserung der Symptomschwere als am wichtigsten bei der Therapiewahl erachteten (Bridges et al., 2012, Mühlbacher et al., 2013). Im Gegensatz zum IQWiG berücksichtigte der G-BA in der Vergangenheit beispielsweise bei der Nutzenbewertung von Vismodegib die vom Patient individuell empfundene Reduzierung der Symptombelastung durch das Tumoransprechen als Grundlage für die Anerkennung einer Patientenrelevanz des Endpunktes ORR (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014).</p> <p>Zudem dokumentierte der G-BA zum Endpunkt PFS im Rahmen der Nutzenbewertung von Crizotinib und Pertuzumab, dass hinsichtlich der Patientenrelevanz unterschiedliche Auffassungen innerhalb des Ausschusses bestehen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a, Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b).</p> <p>Aus Sicht von BI ist eine Ablehnung des Endpunktes PFS nicht angemessen. Vielmehr ist dieser Endpunkt individuell je nach Indikation und Krankheitschwere unter Berücksichtigung einer Beeinträchtigung der QoL sowie Symptomatik zu bewerten. In Modul 4A, Abschnitt 4.2.5.2. des Nutzendossiers zu Afatinib ist die Patientenrelevanz des PFS bei NSCLC-Patienten dargestellt. Ergänzend wurden basierend auf Daten der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 1 Studie (Dritt- & Folgelinientherapie: Afatinib+Best supportive care [BSC] vs. Placebo+BSC) Analysen zum Zusammenhang von PFS und der gesundheitsbezogenen QoL durchgeführt. Sowohl in einer Analyse mit einem longitudinalen Model als auch in einer Kovarianzanalyse zeigten sich deutliche negative Effekte von Progression (gemessen mittels RECIST-Kriterien) auf den globalen Gesundheitszustand nach QLQ-C30, EQ-5D UK Utility und EQ-5D VAS. Diese Effekte waren unabhängig vom Behandlungsarm und konsistent in beiden Studien. Insgesamt bestätigen diese Ergebnisse, dass PFS beim NSCLC ein patientenrelevanter Endpunkt ist (Griebsch et al., 2014). Dies ist von hoher Relevanz, da diese Effekte bezüglich PFS in onkologischen Studien zum Beispiel verblindet messbar sind, während bei Analysen von QoL durch fehlende Verblindung und andere Gründe Verzerrungen entstehen können.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>10 Gute Verträglichkeit von Afatinib im Vergleich zur Chemotherapie</p> <p>Vorgehen des IQWiG (Kapitel 2.1 und 2.4.1.2) <i>Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass die zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauer keine quantitative Bewertung der Nebenwirkungen von Afatinib gegenüber der ZVT ermöglicht. Aus Sicht des IQWiG ergeben sich weder Vorteile noch Nachteile von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014).</i></p> <p>BI Stellungnahme BI stimmt der Beurteilung der Nebenwirkungen durch das IQWiG nur teilweise zu. Durch die unterschiedlichen Beobachtungs- und Behandlungszeiten entstehen Verzerrungen klar zuungunsten von Afatinib. Daher ist BI mit dem IQWiG einer Meinung, dass nur eingeschränkt Aussagen über die Verträglichkeit getroffen werden können, wenn sich aus Relativen Risiken, die aus naiven Häufigkeiten geschätzt werden, ein Nachteil von Afatinib ergibt. Ein Effekt aufgrund der längeren Beobachtungszeit kann dann nur schwer von einem negativen Effekt von Afatinib unterschieden werden. Allerdings lassen sich Abschätzungen über die Verträglichkeit treffen, wenn ähnliche Häufigkeiten von Nebenwirkungen unter Afatinib und der ZVT beobachtet werden bzw. sogar ein Vorteil von Afatinib in diesen zuungunsten von Afatinib verzerrten Analysen festgestellt wird. In dieser Situation kann von einer mindestens gleichwertigen oder besseren Verträglichkeit von Afatinib ausgegangen werden. Der letztgenannte Punkt wird vom IQWiG auch bestätigt. BI ist aber zusätzlich der Meinung, dass hier anhand der Relativen Risiken bei großen Effekten auch eine Quantifizierung des Zusatznutzens vorgenommen werden kann. Vor diesem Hintergrund ist besonders hervorzuheben, dass die zum Therapieabbruch führenden UE und die schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie LUX-Lung 6 im Afatinib-Arm signifikant geringer waren. Auch in der Studie LUX-Lung 3 waren bei schweren UE, schwerwiegenden UE und zum Therapieabbruch führenden UE ähnliche Häufigkeiten und keine signifikanten</p>	<p>Den erwünschten Effekten von Afatinib stehen unerwünschte Ereignisse (UE) gegenüber. Ein Vergleich der Nebenwirkungen zwischen den Studienarmen wird jedoch durch deutliche Unterschiede in der Beobachtungsdauer erschwert. So betrug die mediane Behandlungszeit 336 Tage im Interventionsarm versus 105 Tage im Kontrollarm. Die Erhebung von Daten zu Nebenwirkungen erfolgte bis zu 28 Tage nach Behandlungsende. Daraus ergibt sich eine fast dreimal längere Beobachtungszeit im Interventionsarm verglichen mit dem Kontrollarm. In der Bewertung des G-BA werden daher keine quantitativen statistischen Analysen zum Vergleich der Ergebnisse in den beiden Studienarmen durchgeführt, sondern lediglich die jeweils beobachteten naiven Proportionen dargestellt. Aufgrund der bereits für die Gesamtpopulation bestehenden Unsicherheit der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wurden auch keine Subgruppenanalysen durchgeführt.</p> <p>Auf Basis der naiven Proportionen zeigten sich zwischen den Studienarmen keine bedeutsamen Unterschiede bei den Häufigkeiten der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, mindestens einem UE mit CTCAE-Schweregrad 3 oder 4, bzw. mindestens einem unerwünschten Ereignis, das zu einem Studienabbruch führt.</p> <p>Bei den häufigen schweren Nebenwirkungen (Nebenwirkungen mit CTCAE-Grad ≥ 3, die bei ≥ 5 % der Patienten mindestens eines Studienarms auftraten) zeigten sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschiedliche therapiespezifische Schwerpunkte im Nebenwirkungsprofil. Geringere Raten im Interventionsarm verglichen mit dem Kontrollarm lagen vor bei Fatigue (2,2 % versus 9,9 %), Neutropenie (0,9 % versus 16,2 %) und Leukopenie (0,4 % versus 8,1 %). Höhere Raten im Interventionsarm verglichen mit dem Kontrollarm traten auf bei Diarrhö (14,8 % versus 1,8 %, Hautausschlag (13,1 % versus 0 %) und Nagelveränderung (11,4 % versus 0 %).</p> <p>In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ergibt sich im Hinblick auf die Bewertung des Zusatznutzens weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Afatinib.</p> <p>Bei der Bewertung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist das hohe Ver-</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nachteile von Afatinib vorhanden. Es ist zusätzlich zu beachten, dass in der LUX-Lung 6 Studie zudem eine Verzerrung zuungunsten von Afatinib möglich ist, da aufgrund der geringeren Dosierung von Gemcitabin im Vergleichsarm weniger Nebenwirkungen aufgetreten sein könnten. Daher ist hier anhand der UE und schweren UE, die zum Therapieabbruch führten, ein erheblicher Vorteil gegenüber Cisplatin+Gemcitabin belegt.</p> <p>BI ist außerdem der Meinung, dass sich zusätzlich zu der Bewertung der absoluten Häufigkeiten auch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten mittels Inzidenzdichteverhältnissen als Effektschätzer für eine Bewertung einbeziehen lassen. Diese Analysen sind zwar auch mit einem hohen Verzerrungspotential behaftet, liefern aber zusammen mit den absoluten Häufigkeiten weitere Hinweise für die im Vergleich zur ZVT gute Verträglichkeit von Afatinib.</p> <p>Auf Grundlage der patientenrelevanten Nebenwirkungen ergeben sich trotz dieser Verzerrungen in der Gesamtschau keine Hinweise auf einen Schaden von Afatinib in der LUX-Lung 3 Studie und in der LUX-Lung 6 Studie sogar ein Vorteil von Afatinib (siehe Kapitel 4.3.1.3.1.5 - 4.3.1.3.1.10 von Modul 4A). Damit ist aus Sicht von BI ein Vorteil von Afatinib bei der Verträglichkeit im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin nachgewiesen und gegenüber Cisplatin+Pemetrexed ein Zusatznutzen wahrscheinlich.</p> <p>Nebenwirkungen sind durch patientenindividuelle Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und frühe Behandlung handhabbar</p> <p>In der LUX-Lung 3 Studie wurden bei 7,9% vs 11,7% und in der LUX-Lung 6 Studie bei 5,9% vs 39,8% der Patienten Medikation-bedingte Therapieabbrüche trotz der unterschiedlichen Beobachtungsdauer berichtet. Voraussetzung für diese geringe Rate an Therapieabbrüchen unter Afatinib ist ein patientenindividuelles, gutes Nebenwirkungsmanagement insbesondere der TKI-typischen Nebenwirkungen wie Diarrhö, Hautausschlag/Akne und Nagelveränderungen. Ein gutes Management kann durch unterschiedliche Maßnahmen erreicht werden:</p> <ul style="list-style-type: none">- Frühzeitige und konsequente Therapie der Nebenwirkungen,- Dosisanpassung und Therapieunterbrechung.	<p>zerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer sowie aus der fehlenden Verblindung der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieempfehlungen für das Management der Nebenwirkungen von Afatinib können der Broschüre „Giotrif® Therapiebegleiter – Informationen und praktische Tipps zur Behandlung des Lungenkarzinoms“ entnommen werden (Boehringer Ingelheim, 2013d).</p> <p>Bei Vorliegen einer längerfristigen oder nicht tolerierbaren Nebenwirkung Grad 2 (Diarrhö > 48 Stunden, Hautauschlag/Akne >7 Tage) oder ≥Grad 3, sollte die Therapie so lange unterbrochen werden, bis Grad 0 oder 1 erreicht ist. Anschließend kann dann die Therapie mit einer in 10mg-Schritten reduzierten Afatinib-Dosis fortgesetzt werden. Wenn der Patient 20mg/Tag nicht verträgt, sollte ein Therapieabbruch in Erwägung gezogen werden (Boehringer Ingelheim, 2013c, Yang et al., 2013, Lacouture et al., 2013).</p> <p>Gemäß der Fachinformation von Afatinib wird empfohlen nicht nur die Dosis im Falle einer Intoleranz zu reduzieren, sondern bei guter Verträglichkeit der Standard-Dosis (40mg/Tag) in den ersten 3 Wochen die Dosis auf maximal 50mg/Tag zu erhöhen. Die pharmakokinetische Analyse der LUX-Lung 3 Studie konnte hierzu zeigen, dass eine Dosismodifikation, die sich an der individuellen Tolerabilität der Patienten orientiert, vergleichbare Plasmaspiegel von Afatinib erreicht (Sequist et al., 2013). Somit ist von einer vergleichbaren Wirksamkeit von Afatinib bei patientenindividueller Dosierung auszugehen.</p>	
<p>11 Die Ergebnisse der Patientenpräferenz-Studie unterstützen die Gewichtung patientenrelevanter Endpunkte bei der Saldierung des Zusatznutzen</p> <p>Vorgehen des IQWiG</p> <p><i>Die Patientenpräferenz-Studie und deren Ergebnisse werden vom IQWiG nicht berücksichtigt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014).</i></p>	<p>Die Argumente wurden gewürdigt, hatten jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>BI Stellungnahme</p> <p>Die von BI initiierte Patientenpräferenz-Studie mit 211 NSCLC-Patienten fand bei der Nutzenbewertung von Afatinib durch das IQWiG keine Beachtung.</p> <p>Das Ziel der Patientenpräferenz-Studie war die Ermittlung einer Rangfolge patientenrelevanter Therapieeigenschaften. Hiernach sind für die Patienten von größter Relevanz (je höher der Gewichtungskoeffizient, desto wichtiger ist der Aspekt für den Patienten) (Mühlbacher et al., 2013):</p> <ul style="list-style-type: none">- Tumorassoziierte Symptome (Atemnot, Husten, Schmerzen) (Koeffizient 1,090) sowie das- Progressionsfreie Überleben (Koeffizient 1,087), gefolgt von- Übelkeit und Erbrechen (Koeffizient 0,605),- Hautausschlag (Koeffizient: 0,432),- Durchfall (Diarrhö) (Koeffizient 0,427),- Müdigkeit/Mattigkeit (Fatigue) (Koeffizient 0,423) und- Art der Anwendung (Koeffizient 0,141). <p>Das IQWiG führt in seinem aktuellen Methodenpapier 4.1 auf: <i>„Im Idealfall basieren Entscheidungen außer auf der Evidenz auch auf dem klinischen Zustand und Umständen, in denen sich eine Person befindet, und auf ihren Präferenzen und Handlungen“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013a).</i></p> <p>Genau dies wurde mit Hilfe der Patientenpräferenz-Studie unter Anwendung der Methode eines Discrete-Choice Experiment, welches vom IQWiG anerkannt ist, untersucht (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013a). Daher ist es nach der Auffassung von BI nicht nachvollziehbar, warum nicht thematisiert wird, dass diese Studie, durchgeführt nach dem aktuellsten Stand der Wissenschaft, nicht in die Bewertung einging.</p> <p>Mittels der Patientenpräferenz-Studie wurden wesentliche patientenrelevante Entscheidungskriterien zur Auswahl einer Therapie identifiziert. Auf Basis der Ergebnisse konnte schließlich eine Gewichtung verschiedener Endpunkte bei der Saldierung des Zusatznutzens über mehrere Endpunkte spezifisch erfolgen</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(siehe Abschnitt 4).</p> <p>Aus diesem Grund ist BI der Ansicht, dass die Patientenpräferenz-Studie und die damit verbundene Gewichtung patientenrelevanter Endpunkte für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist.</p>	
<p>12 Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib durch BI</p> <p>12.1 Beträchtlicher bis erheblicher Zusatznutzen für Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1 (Del19 und L858R Mutationen)</p> <p>Vorgehen des IQWiG (Kapitel 2.5.4) (<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014</i>)</p> <p><i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>EGFR-Mutation Del19: Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen</i> - <i>EGFR-Mutation L858R, Alter <65: Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen</i> - <i>EGFR-Mutation L858R, Alter ≥65: Zusatznutzen nicht belegt</i> - <i>Seltene/andere EGFR-Mutationen: Hinweis auf geringeren Nutzen</i> <p>BI Stellungnahme</p> <p>Durch die Einführung der zielgerichteten, reversiblen EGFR-TKI konnten erstmals wieder Fortschritte (Verlängerung des PFS, Symptomkontrolle und Verbesserung der QoL) gegenüber den bis dahin unspezifisch eingesetzten, Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapien zur Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen erreicht werden (Douillard et al., 2010, Shepherd et al., 2005, Rosell et al., 2012, Mok et al., 2009). Aufgrund der zahlreichen Folgetherapien in diesen Studien konnte jedoch bisher kein Überlebensvorteil der reversiblen TKI gezeigt werden. Afatinib ist der erste irreversible TKI, der bei Patienten mit Del19 Mutation eine Überlebenszeitverlängerung zeigen konnte.</p>	<p>Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1:</p> <p>a) Patienten mit EGFR-Mutation Del19</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegt für Afatinib in der Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19 ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor. Die Einstufung des Ausmaßes als beträchtlich ergibt sich insbesondere aus der moderaten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Zudem liegen überwiegend positive Effekte bezogen auf die Symptomatik sowie ein positiver Effekt in Bezug auf die Lebensqualität (Endpunkt "Körperliche Funktion") vor. Eine Einstufung des Ausmaßes als erheblich ist nicht gerechtfertigt, auch da keine Heilung der Erkrankung, langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht wird.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird als Hinweis eingestuft. Hierbei wird zum einen dem geringen Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben Rechnung getragen, zum anderen aber auch das hohe Verzerrungspotential bei den Endpunkten zu Symptomatik und Nebenwirkungen sowie das Vorliegen von nur einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie berücksichtigt.</p> <p>b) Patienten mit EGFR-Mutation L858R</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegt für Afatinib in der Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R ein geringer Zusatznutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor. Die Einstufung des Ausmaßes als gering berücksichtigt, dass bei Abwägung der Effekte zur Symptomatik die positiven Effekte überwie-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt zeigen sich für Afatinib gegenüber der allgemein anerkannten Standard-Chemotherapie (Cisplatin+Pemetrexed) in der LUX-Lung 3 Studie folgende Effekte (siehe Tabelle 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Behandlung mit Afatinib konnte im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed die mediane Überlebenszeit statistisch signifikant um mehr als 10 Monate (medianes Überleben: Afatinib 31,6 Monate vs. Cisplatin+Pemetrexed 21,1 Monate) für Patienten mit Del19 Mutation verlängern (HR: 0,55 [95%-KI: 0,36; 0,85]). Damit konnte eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer erreicht werden. - Afatinib verlängerte ebenso statistisch signifikant das PFS um 4,2 Monate (mediane Zeit: Afatinib 11,1 Monate) (mediane Zeit: Cisplatin+Pemetrexed 6,9 Monate; HR: 0,58 [95%-KI: 0,43; 0,78]). - Zusätzlich kam es unter Afatinib-Behandlung zu klinisch relevanten Verbesserungen und Verzögerungen von Verschlechterungen bezüglich der lungenkrebspezifischen, schwerwiegenden Symptome Dyspnoe, Husten und Schmerzen. Lediglich bei Mundschmerzen und Schluckbeschwerden besteht ein Nachteil für Afatinib. - Positive Effekte zeigte Afatinib auch für die Verbesserung und Zeit bis zur Verschlechterung der QoL (körperliche Funktion). - In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen gab es keinen Hinweis auf einen Schaden durch Afatinib im Vergleich zur Chemotherapie. Ein Zusatznutzen ist wahrscheinlich. <p>BI nimmt die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1 auf Grundlage der nachfolgenden Sachverhalte vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS und ORR sind patientenrelevante Endpunkte. - Die spezifischen Lungenkrebs Symptome (Husten, Bluthusten, Dyspnoe und Schmerzen) werden als schwerwiegend eingestuft. - Die Ergebnisse der LUX-Lung 6 Studie werden unterstützend zur Verbesserung der Aussagesicherheit herangezogen und bei der Bewertung von 	<p>gen, die vorliegenden Symptome jedoch nicht als schwerwiegend betrachtet werden. Zudem lagen keine Verlängerung des Gesamtüberlebens und keine Verbesserung der Lebensqualität vor.</p> <p>Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials bei den Endpunkten zur Symptomatik und zu den Nebenwirkungen wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p>c) Patienten mit anderen EGFR-Mutationen</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegt für Afatinib in der Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen ein geringerer Nutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor. Diese Einstufung trägt der Verringerung des Gesamtüberlebens in der Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen Rechnung. Aufgrund der unterschiedlichen Mutationen innerhalb der Subgruppe ist nicht ausgeschlossen, dass für verschiedene einzelne Mutationen Ergebnisse mit unterschiedlicher Effektrichtung vorliegen können.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit wird als Hinweis eingestuft. Hierbei wird zum einen das geringe Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigt, zum anderen aber auch das Vorliegen von nur einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie.</p> <p>Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:</p> <p>Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:</p> <p>Für mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
<p>Effektmodifikatoren sowie Nebenwirkungen einbezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für den Endpunkt Dyspnoe werden bei unterschiedlichem Effektausmaß in den zwei Fragebogen-Skalen, die Effekte der lungenkrebs-spezifischen und im Studienprotokoll präspezifizierten Skala des QLQ-LC13 Fragebogens verwendet. - Die Ergebnisse der Patientenpräferenz-Studie werden bei der Gewichtung der Endpunkte berücksichtigt. <p>Auf Basis dieser Standpunkte bewertet BI den Zusatznutzen wie in Tabelle 11 dargestellt.</p> <p><i>Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzen von Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed abgeleitet durch BI bei Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1</i></p> <table border="1" data-bbox="165 794 1088 1393"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>Del 19</th> <th>L858R</th> <th>Seltene/andere</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalität (OS)^a</td> <td>Erheblicher Zusatznutzen</td> <td>Nicht belegt</td> <td>Geringerer Nutzen^b</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td colspan="3">Gesamtpopulation</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Morbidität^c</td> </tr> <tr> <td>PFS</td> <td colspan="3">Erheblicher Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>ORR</td> <td colspan="3">Erheblicher Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>Dyspnoe^{d, e}</td> <td colspan="3">SV: Beträchtlicher Zusatznutzen ZV: Beträchtlicher Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>Husten^e</td> <td colspan="3">SV: Beträchtlicher Zusatznutzen ZV: Erheblicher Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>Schmerz^e</td> <td colspan="3">SV^f: Geringer Zusatznutzen ZV^g: Beträchtlicher Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>Haarausfall^e</td> <td colspan="3">ZV: Geringer Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit & Erbrechen^d</td> <td colspan="3">SV: Beträchtlicher Zusatznutzen ZV: Beträchtlicher Zusatznutzen</td> </tr> </tbody> </table>	Population	Del 19	L858R	Seltene/andere	Mortalität (OS) ^a	Erheblicher Zusatznutzen	Nicht belegt	Geringerer Nutzen ^b	Population	Gesamtpopulation			Morbidität^c				PFS	Erheblicher Zusatznutzen			ORR	Erheblicher Zusatznutzen			Dyspnoe ^{d, e}	SV: Beträchtlicher Zusatznutzen ZV: Beträchtlicher Zusatznutzen			Husten ^e	SV: Beträchtlicher Zusatznutzen ZV: Erheblicher Zusatznutzen			Schmerz ^e	SV ^f : Geringer Zusatznutzen ZV ^g : Beträchtlicher Zusatznutzen			Haarausfall ^e	ZV: Geringer Zusatznutzen			Übelkeit & Erbrechen ^d	SV: Beträchtlicher Zusatznutzen ZV: Beträchtlicher Zusatznutzen			<p>Begründung:</p> <p>Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p>
Population	Del 19	L858R	Seltene/andere																																										
Mortalität (OS) ^a	Erheblicher Zusatznutzen	Nicht belegt	Geringerer Nutzen ^b																																										
Population	Gesamtpopulation																																												
Morbidität^c																																													
PFS	Erheblicher Zusatznutzen																																												
ORR	Erheblicher Zusatznutzen																																												
Dyspnoe ^{d, e}	SV: Beträchtlicher Zusatznutzen ZV: Beträchtlicher Zusatznutzen																																												
Husten ^e	SV: Beträchtlicher Zusatznutzen ZV: Erheblicher Zusatznutzen																																												
Schmerz ^e	SV ^f : Geringer Zusatznutzen ZV ^g : Beträchtlicher Zusatznutzen																																												
Haarausfall ^e	ZV: Geringer Zusatznutzen																																												
Übelkeit & Erbrechen ^d	SV: Beträchtlicher Zusatznutzen ZV: Beträchtlicher Zusatznutzen																																												

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Population	Gesamtpopulation	
Mundschmerzen ^e	ZV: geringerer Nutzen	
Schluckbeschwerden ^e	ZV: geringerer Nutzen	
Lebensqualität^d (Körperliche Funktion)	V: Erheblicher Zusatznutzen ZV: Beträchtlicher Zusatznutzen	
Nebenwirkungen^h	Hinweis für keinen Schaden, Zusatznutzen wahrscheinlich	
<p>a. Aufteilung nach EGFR-Mutationstyp aufgrund von zweifachem Beleg auf Effektmodifikation.</p> <p>b. Es handelt es sich hierbei um eine sehr kleine, heterogene Subgruppe (n=37). Zwischen den Behandlungsarmen bestehen Imbalancen hinsichtlich prognostischer Faktoren. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist zuungunsten von Afatinib verzerrt.</p> <p>c. Betrachtung der Gesamtpopulation, da kein Beleg auf Interaktion/Effektmodifikation in beiden RCT.</p> <p>d. EORTC QLQ-C30</p> <p>e. EORTC QLQ-LC13</p> <p>f. Schmerzen in Arm/Schulter</p> <p>g. Schmerzen in der Brust</p> <p>h. Die Kategorie der Nebenwirkungen beinhaltet schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE [Common Terminology Criteria of Adverse Events] -Grad ≥ 3), UE, die zum Therapieabbruch führten, und UE mit CTCAE-Grad 3, die in ≥ 5 % aller Patienten einer Behandlungsgruppe auftraten.</p> <p>EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); ORR: Objective Response (objektive Ansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); SV: Symptomverbesserung; V: Verbesserung; ZV: Zeit bis zur Verschlechterung</p>		

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus den in Tabelle 11 dargestellten Ergebnissen leitet BI folgenden Zusatznutzen ab:</p> <ul style="list-style-type: none">• Patienten mit einer Del19 Mutation:<ul style="list-style-type: none">○ Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen• Patienten mit einer L858R Mutation:<ul style="list-style-type: none">○ Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen• Patienten mit seltenen/anderen Mutationen:<ul style="list-style-type: none">○ Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <p>Die Aussagesicherheit zum Zusatznutzen für Patienten mit Del19 und L858R Mutationen ist jeweils als Beleg zu werten, da konsistente Effekte in zwei RCT vorlagen, welche zur Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>In der Subgruppe der Patienten mit seltenen/anderen Mutationen sind die Ergebnisse aufgrund der bestehenden Ungleichgewichten bezüglich wichtiger, prognostischer Faktoren zuungunsten von Afatinib verzerrt. Da die positiven Effekte in der Gesamtpopulation die negativen deutlich überwiegen, geht BI für diese Patientenpopulation von einem Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aus. BI ist der Meinung, dass trotz der geringen Patientenzahl pro Gruppe diese Ergebnisse als Hinweise für die Wirksamkeit von Afatinib auch bei bestimmten seltenen/anderen Mutationen zu werten sind.</p> <p>Für die Gesamtpopulation der Patienten ohne Vorbehandlung [Erstlinie] mit einem ECOG-PS 0-1 ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>12.2 Die Wirksamkeit von Afatinib besteht auch bei Patienten mit einem ECOG-PS 2 ohne Vorbehandlung (Erstlinie)</p> <p>Vorgehen des IQWiG (Kapitel 2.5.4)</p> <p><i>Für nicht vorbehandelte Patienten (Erstlinie) mit ECOG-PS 2 ist laut IQWiG der Zusatznutzen nicht belegt.</i></p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Das IQWiG sieht keine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 auf Patienten mit ECOG-PS 2, da nicht hinreichend sicher oder plausibel nachgewiesen wurde, dass die Effekte bei patientenrelevanten Endpunkten nicht wesentlich durch die unterschiedliche Therapiesituation des ECOG-PS beeinflusst werden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014).</i></p> <p>BI Stellungnahme</p> <p>BI vertritt nach wir vor die Position, dass diese Übertragbarkeit durchaus gegeben ist und führt hierzu Evidenz aus der Literatur und mit dieser Stellungnahme ergänzend Daten aus der Studie LUX-Lung 1 an.</p> <p>Die in Modul 4A Kapitel 4.4.1 ausführlich beschriebene Literatur (Inoue et al., 2009, Liu et al., 2011, Peters et al., 2012) zeigt die vorliegende Evidenz für die Wirksamkeit von reversiblen EGFR-TKI bei Patienten mit einem ECOG-PS 2. Des Weiteren gibt es keinerlei Hinweise darauf, dass eine TKI Therapie bei Patienten mit einem ECOG-PS 2 zu einem anderen medizinischen Zusatznutzen als bei Patienten mit ECOG-PS 0-1 führt.</p> <p>Bei der Studie LUX-Lung 1, die auch ECOG-PS 2 Patienten eingeschlossen hat, handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, in der Afatinib (50mg/Tag) inklusive BSC mit Placebo+BSC verglichen wurde. Eingeschlossen wurden in die LUX-Lung 1 Studie 585 erwachsene Patienten, die nach mindestens 12 Wochen Behandlung mit Gefitinib und/oder Erlotinib progredient geworden sind und bereits mindestens eine, aber nicht mehr als zwei Chemotherapien durchlaufen hatten (\geqDrittlinienpatienten). In die LUX-Lung 1 Studie konnten zusätzlich zu Patienten mit einem ECOG Leistungswert von 0 oder 1 auch Patienten mit einem ECOG-PS von 2 eingeschlossen werden. Im Gegensatz zur LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie erfolgte keine systematische Testung auf EGFR-Mutationen. Insgesamt 45 Patienten in der LUX-Lung 1 Studie hatten einen ECOG-PS von 2. Die Ergebnisse zu Afatinib zeigen, dass sowohl die Hazard Ratios der PFS Auswertung (ECOG-PS 0: HR: 0,32 [95%-KI: 0,21; 0,49];</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ECOG-PS 1: HR: 0,42 [95%-KI: 0,32; 0,55]; ECOG-PS 2: HR 0,33 [95%-KI: 0,16-0,671]; Interaktion p-Wert=0,468), als auch der OS Auswertung (ECOG-PS 0: HR: 1,16 [95%-KI: 0,68, 1,97]; ECOG-PS 1: HR: 1,03 [95%-KI: 0,79; 1,35]; ECOG-PS 2: HR: 1,02 [95%-KI: 0,53; 1,99]; Interaktion p-Wert= 0,954) für alle ECOG-PS-Gruppen vergleichbar waren. Somit ist dies eine Bestätigung, dass die Effekte der patientenrelevanten Endpunkte PFS und OS nicht durch die Unterschiede im ECOG-PS beeinflusst werden.</p> <p>Auf Grundlage dieser Evidenz für Afatinib und den Daten aus der Literatur geht BI von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse von Patienten mit ECOG-PS 0-1 auf Patienten mit ECOG-PS 2 aus. Damit besteht nach Auffassung von BI für diese Patientenpopulation ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.</p> <p>12.3 Übertragbarkeit der Wirksamkeit von Afatinib auf Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)</p> <p>Vorgehen des IQWiG (Kapitel 2.5.3 und 2.5.4)</p> <p><i>Der Zusatznutzen für mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten gilt laut IQWiG als nicht belegt.</i></p> <p><i>Aufgrund des Fehlens vergleichbarer Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich und des Ausschlusses der Studie LUX-Lung 2 Studie für die Nutzenbewertung sieht das IQWiG keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Afatinib in der Therapiesituation der Patienten mit Chemotherapie Vorbehandlung (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014).</i></p> <p>BI Stellungnahme</p> <p>Vorhandene Evidenz aus den Zulassungsstudien sollte auch in den Fällen verwendet und nicht verworfen werden, in denen keine direkt vergleichenden Studien zur vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vorliegen.</p> <p>BI vertritt daher die Position, dass sich auf Grundlage der LUX-Lung 2 Studie, die einem Evidenzlevel IV (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO des G-</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>BA vorgenommene Klassifizierung der Evidenzstufen) entspricht, durchaus Aussagen ableiten lassen, die als Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gewertet werden können.</p> <p>Die Resultate der LUX-Lung 2 Studie zeigen, dass bei der Anwendung von Afatinib auch noch bei 2/3 der Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinientherapie) ein hohes Ansprechen (ORR in der LUX-Lung 2 Studie = 57,1%) bei gleichzeitig gut beherrschbarem Nebenwirkungsprofil erzielt wird (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3 in Modul 4A). Aufgrund dieser Daten und der evidenzbasierten Wirksamkeit reversibler TKI in der Zweit- und Folgelinie (Kim et al., 2008, Shepherd et al., 2005) geht BI von einer Übertragbarkeit der Wirksamkeit auch in der Zweit- und Folgelinie aus.</p>	
<p>13 Weitere Aspekte</p> <p>13.1 Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist unter Berücksichtigung der bestverfügbaren Datenlage herzuleiten</p> <p>Vorgehen des IQWiG (Kapitel 3.1.3 und 3.1.4)</p> <p><i>Die Datenlage zur Zielpopulation von Afatinib in Deutschland ist unsicher. Nach Einschätzung des IQWiG weisen die vom pU angeführten Daten einige Schwächen auf. Die verwendeten Referenzen repräsentieren nicht die gesamte deutsche Bevölkerung, umfassen kleine Patientenpopulationen oder entsprechen zum Teil nicht den spezifischen Eigenschaften der Zielpopulation. Einzelne Herleitungen basieren auf internationalen Daten. Insgesamt ist eine Übertragbarkeit und Generalisierbarkeit der Daten nicht vollständig gewährleistet.</i></p> <p><i>Die Anteile der EGFR-Mutationssubgruppen betragen bei Patienten mit Del19 Mutation 60%, ungefähr 23% bei Patienten mit L858R Mutation und 17% bei seltenen/anderen Mutationen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014).</i></p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die in der Dossierbewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>BI Stellungnahme</p> <p>Bezüglich der Bestimmung der Zielpopulation war unter Berücksichtigung der IQWiG Kritikpunkte zum BI Vorgehen, d.h. dem Ausschluss der entsprechenden Referenzen, die vom IQWiG benannte Zielpopulation aufgrund einer unzureichenden Beschreibung der Berechnung nicht nachvollziehbar.</p> <p>Angesichts der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage, Fehlen eines nationale Krebsregisters und keine freizugänglichen Krankenkassendaten in Deutschland, gibt es verschiedene Herangehensweisen zur Identifikation von Zielpopulationen in der Onkologie. Diese resultieren in Abhängigkeit von der verwendeten Datenbasis in unterschiedlichen Ergebnissen.</p> <p>Da das Vorgehen des IQWiG nicht reproduzierbar ist, erscheint es sinnvoll, den Ansatz von BI zur Berechnung der Zielpopulation zu verfolgen, da dieser ausführlich und transparent beschrieben wurde.</p> <p>Darüber hinaus ist BI der Auffassung, dass die vom IQWiG aufgeführten Anteile der EGFR-Mutationsarten eingehender betrachtet werden müssen.</p> <p>In der vom IQWiG herangezogenen Referenz hatten 9,8% (n=118) der Patienten aktivierende EGFR-Mutationen. Bei den übrigen Patienten lag ein EGFR-Wildtyp vor (Gahr et al., 2013).</p> <p>Die Rate der Patienten mit seltenen/anderen Mutationen von 17% erscheint als zu hoch angesetzt (Gahr et al., 2013). Sowohl in der LUX-Lung 3 Studie als auch in der LUX-Lung 6 Studie betrug der Anteil ca. 11% (siehe 4.3.1.2.1, Tabelle 4-16 und 4-17, Modul 4A) und ist damit deutlich niedriger als in der Referenz von Gahr und Kollegen (2013). Beide Studien wurden international durchgeführt und beziehen sich auf das zugelassene Anwendungsgebiet von Afatinib.</p> <p>Aus der Publikation von Gahr et al. (2013) geht nicht hervor, in welchem Krankheitsstadium sich die Patienten befunden haben. Demnach sind die Daten gegebenenfalls nicht auf die für Afatinib zugelassene Population - Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC - übertragbar.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																				
<p>Aufgrund der unsicheren Datenlage hinsichtlich der Rate der seltenen/anderen Mutationen erscheint es sinnvoll, auf Grundlage aller verfügbaren Referenzen einen gewichteten Mittelwert dieser Rate zu berechnen. Unter Berücksichtigung der Studien LUX-Lung 3, LUX-Lung 6 und der Publikation von Gahr und Kollegen (2013) beträgt die gewichtete Rate für die seltenen/anderen Mutationen 11,7%. Die Anteile für Patienten mit Del19 und L858R Mutationen belaufen sich im Mittel auf 51,6% bzw. 36,6% (siehe Tabelle 12).</p> <p><i>Tabelle 12: Anteile der EGFR-Mutationssubgruppen im Vergleich – verschiedene Referenzen (Gahr et al., 2013, Boehringer Ingelheim, 2013b, Boehringer Ingelheim, 2013a)</i></p> <table border="1" data-bbox="152 751 1055 1150"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Subgruppe nach EGFR-Mutationen</th> <th colspan="2">Gahr et al. (2013)</th> <th colspan="2">LUX-Lung 3 Studie</th> <th colspan="2">LUX-Lung 6 Studie</th> <th colspan="2">Gewichtete Rate (Mittelwert)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">(N=118)</th> <th colspan="2">(N=345)</th> <th colspan="2">(N=364)</th> <th colspan="2">(N=827)</th> </tr> <tr> <th>n^a</th> <th>%^a</th> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Del19</td> <td>71</td> <td>60,2%</td> <td>170</td> <td>49,3%</td> <td>186</td> <td>53,9%</td> <td>427</td> <td>51,6%</td> </tr> <tr> <td>L858R</td> <td>27</td> <td>22,9%</td> <td>138</td> <td>40,0%</td> <td>138</td> <td>40,0%</td> <td>303</td> <td>36,6%</td> </tr> <tr> <td>Seltene/andere Mutationen</td> <td>20</td> <td>17,0%</td> <td>37</td> <td>10,7%</td> <td>40</td> <td>11,6%</td> <td>97</td> <td>11,7%</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Eigene Berechnung n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl der Patienten mit EGFR-Mutationen EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor);</p>	Subgruppe nach EGFR-Mutationen	Gahr et al. (2013)		LUX-Lung 3 Studie		LUX-Lung 6 Studie		Gewichtete Rate (Mittelwert)		(N=118)		(N=345)		(N=364)		(N=827)		n ^a	% ^a	n	%	n	%	n	%	Del19	71	60,2%	170	49,3%	186	53,9%	427	51,6%	L858R	27	22,9%	138	40,0%	138	40,0%	303	36,6%	Seltene/andere Mutationen	20	17,0%	37	10,7%	40	11,6%	97	11,7%	
Subgruppe nach EGFR-Mutationen		Gahr et al. (2013)		LUX-Lung 3 Studie		LUX-Lung 6 Studie		Gewichtete Rate (Mittelwert)																																													
		(N=118)		(N=345)		(N=364)		(N=827)																																													
	n ^a	% ^a	n	%	n	%	n	%																																													
Del19	71	60,2%	170	49,3%	186	53,9%	427	51,6%																																													
L858R	27	22,9%	138	40,0%	138	40,0%	303	36,6%																																													
Seltene/andere Mutationen	20	17,0%	37	10,7%	40	11,6%	97	11,7%																																													

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>13.2 Die zusätzlichen Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) beinhalten auch Kostenpositionen der Hilfstaxe und ärztliche Honorarleistungen</p> <p>Vorgehen des IQWiG (Kapitel 3.2.4)</p> <p><i>Bei der Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden Grund- und Zusatzpauschalen, Pauschalen der Onkologie-Vereinbarungen und Kostenpositionen der Hilfstaxe durch das IQWiG nicht berücksichtigt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014).</i></p> <p>BI Stellungnahme</p> <p>Nach § 4 Absatz 8 Satz 3 und 4 der Arzneimittelnutzenverordnung sind grundsätzlich die direkten Kosten für die Krankenversicherung zur Bestimmung der Therapiekosten entscheidend. Bestehen nach Fach- oder Gebrauchsinformation Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung sind diese Kosten ebenfalls zu berücksichtigen.</p> <p>BI möchte darauf hinweisen, dass ohne Berücksichtigung der Kostenpositionen der Hilfstaxe und der damit verbundenen Tätigkeiten die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung nicht möglich ist (Eli Lilly, 2012). Als Folge wäre die entsprechende Therapie nicht verabreichungsfähig. Aus diesem Grund sind die Kosten der Hilfstaxe anzurechnen.</p> <p>Ebenso sind nach Ansicht von BI ärztliche Honorarleistungen (z.B. Zuschläge für intravenöse zytostatische Therapien) zur Verabreichung der Therapie notwendig und deshalb bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten miteinzukalkulieren.</p> <p>Dies ist insbesondere zu berücksichtigen, da sich der Aufwand in der Praxis bei einer Behandlung mit Afatinib im Vergleich zu Chemotherapie unterscheidet.</p>	<p>Es wurden 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 Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Kosten für ein Nachweisverfahren zum EGFR-Mutationsstatus wurden nicht berücksichtigt, da angenommen wird, dass sowohl Patienten, die mit Afatinib, als auch Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden, einmalig auf EGFR-Mutationsstatus des NSCLC getestet werden. Daher fallen diese Kosten sowohl bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels als auch bei den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Demnach besteht kein regelhafter Unterschied hinsichtlich dieser zusätzlichen Kosten.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vom IQWiG angeführte Betrachtung spiegelt daher nicht die tatsächlichen Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung wider.</p> <p>Insgesamt kommt BI zu dem Schluss, dass sowohl Kostenpositionen der Hilfstaxe als auch ärztliche Honorarleistungen unter den zusätzlichen GKV-Leistungen einzubeziehen sind, wie dies im Dossier des Herstellers erfolgte und transparent dargelegt wurde.</p> <p>13.3 Die LUX-Lung 8 Studie ist nicht relevant für die Nutzenbewertung von Afatinib</p> <p>Vorgehen des IQWiG (Kapitel 2.7.2.3.1)</p> <p><i>Die LUX-Lung 8 (NCT01523587) Studie liegt möglicherweise im Anwendungsgebiet von Afatinib (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014).</i></p> <p>BI Stellungnahme</p> <p>Die LUX-Lung 8 Studie ist eine randomisierte-kontrollierte, offene Phase-III-Studie, die eine Zweitlinientherapie mit Afatinib im Vergleich zu Erlotinib (Tarceva®) bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit plattenepithelialer oder gemischter Histologie nach Einsatz einer Erstlinien-platinbasierten Chemotherapie untersucht. Die Patienten werden nicht nach EGFR-Mutationsstatus selektioniert. Aus diesem Grund entspricht diese Studie nicht dem Zulassungsstatus von Afatinib, das angewendet wird zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Boehringer Ingelheim, 2013c)</p>	<p>Die Bewertung des G-BA basiert auf den Ergebnissen der Studie LUX-Lung 3.</p>

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p>13.4 EGFR-Subgruppen-Ergebnisse zu OS im Vergleich Afatinib mit anderen TKIs</p> <p>Für einen studienübergreifenden Vergleich zwischen Afatinib und Erlotinib (Tarceva®) im Hinblick auf den Endpunkt OS nach EGFR-Mutationen (Del19 und L858R Mutationen) werden die entsprechenden Ergebnisse nachfolgend aufgeführt (Tabelle 13).</p> <p><i>Tabelle 13: Gegenüberstellung der EGFR-Mutationen-Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben von Erlotinib (Tarceva®) und Afatinib (Giotrif®)</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EGFR Subgruppe</th> <th>Gefitinib (Iressa®) OS: Behandlungseffekt Gefitinib vs. Chemotherapie</th> <th>Erlotinib (Tarceva®) OS: Behandlungseffekt Erlotinib vs. Chemotherapie^a</th> <th>Afatinib (Giotrif®) OS: Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Del19</td> <td>k.A.</td> <td>HR: 0,94 [95%-KI: 0,57; 1,54]</td> <td>HR: 0,55 [95%-KI: 0,36; 0,85]</td> </tr> <tr> <td>L858R</td> <td>k.A.</td> <td>HR: 0,99 [95%-KI: 0,56; 1,76]</td> <td>HR: 1,30 [95%-KI: 0,76; 2,23]</td> </tr> <tr> <td>Referenz</td> <td>-</td> <td>(Astellas Pharma, 2012)</td> <td>Modul 4A, 4.3.1.3.2, Tabelle 4-65</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. 4-Zyklen: Cisplatin oder Carboplatin mit Gemcitabin oder Docetaxel b. Bis zu 6 Zyklen: Cisplatin + Pemetrexed HR: Hazard Ratio; k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenz-Intervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben);</p> <p>OS-Daten je EGFR-Subgruppe liegen für Gefitinib (Iressa®) nicht vor.</p>		EGFR Subgruppe	Gefitinib (Iressa®) OS: Behandlungseffekt Gefitinib vs. Chemotherapie	Erlotinib (Tarceva®) OS: Behandlungseffekt Erlotinib vs. Chemotherapie ^a	Afatinib (Giotrif®) OS: Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie ^b	Del19	k.A.	HR: 0,94 [95%-KI: 0,57; 1,54]	HR: 0,55 [95%-KI: 0,36; 0,85]	L858R	k.A.	HR: 0,99 [95%-KI: 0,56; 1,76]	HR: 1,30 [95%-KI: 0,76; 2,23]	Referenz	-	(Astellas Pharma, 2012)	Modul 4A, 4.3.1.3.2, Tabelle 4-65	<p>Die Ausführungen wurden gewürdigt, hatten jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.</p>	
EGFR Subgruppe	Gefitinib (Iressa®) OS: Behandlungseffekt Gefitinib vs. Chemotherapie	Erlotinib (Tarceva®) OS: Behandlungseffekt Erlotinib vs. Chemotherapie ^a	Afatinib (Giotrif®) OS: Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie ^b																
Del19	k.A.	HR: 0,94 [95%-KI: 0,57; 1,54]	HR: 0,55 [95%-KI: 0,36; 0,85]																
L858R	k.A.	HR: 0,99 [95%-KI: 0,56; 1,76]	HR: 1,30 [95%-KI: 0,76; 2,23]																
Referenz	-	(Astellas Pharma, 2012)	Modul 4A, 4.3.1.3.2, Tabelle 4-65																

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- Astellas Pharma. 2012. Highlights of prescribing information - Tarceva. Available: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021743s018lbl.pdf [Accessed 19.02.2014].
- Blanco, J. A., Toste, I. S., Alvarez, R. F., et al. 2008. Age, comorbidity, treatment decision and prognosis in lung cancer. *Age Ageing*, 37, 715-8.
- Boehringer Ingelheim 2013a. Clinical Trial Report (Primary Analysis): LUX-Lung 6; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation.
- Boehringer Ingelheim 2013b. Clinical Trial Report (Primary analysis; Revision 1): LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation.
- Boehringer Ingelheim 2013c. Fachinformation Giotrif 40 mg Filmtabletten. Stand September 2013.
- Boehringer Ingelheim 2013d. Giotrif Therapiebegleiter. Informationen und praktische Tipps zur Behandlung des Lungenkarzinoms.
- Boehringer Ingelheim 2013e. Response to Day 120 List of Questions – Attachments with Data and Analyses Related to Trial 1200.32 (LUX-Lung 3).
- Boehringer Ingelheim 2013f. Weitere Analysen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie (Stand: 17.09. und 18.09.2013).
- Boehringer Ingelheim 2014. Weitere Analysen der LUX-Lung 3 (Stand: 25.2.2014).
- Bridges, J. F., Mohamed, A. F., Finnern, H. W., et al. 2012. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer*, 77, 224-231.
- Currow, D. C., Smith, J., Davidson, P. M., et al. 2010. Do the trajectories of dyspnea differ in prevalence and intensity by diagnosis at the end of life? A consecutive cohort study. *J Pain Symptom Manage*, 39, 680-90.
- De Pas, T., Toffalorio, F., Manzotti, M., et al. 2011. Activity of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung cancer harboring rare epidermal growth factor receptor mutations. *J Thorac Oncol*, 6, 1895-901.
- Degner, L. F. & Sloan, J. A. 1995. Symptom distress in newly diagnosed ambulatory cancer patients and as a predictor of survival in lung cancer. *J Pain Symptom Manage*, 10, 423-31.
- Douillard, J. Y., Shepherd, F. A., Hirsh, V., et al. 2010. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol*, 28, 744-52.
- Eli Lilly. 2012. Fachinformation Alimta® (Pemetrexed). Stand: November 2012. Available: <http://www.fachinfo.de/> [Accessed 06.09.2013].
- European Medicines Agency. 2013. CHMP assessment report/EPAR: Giotrif (Procedure No. EMEA/H/C/002280). Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002280/WC500152394.pdf [Accessed 06.03.2014].

- European Medicines Agency. 2014. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials (DRAFT). Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500160523.pdf [Accessed 18.02.2014].
- Gahr, S., Stoehr, R., Geissinger, E., et al. 2013. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. *Br J Cancer*, 109, 1821-8.
- Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013a. Tragende Gründe zum G-BA Beschluss: Crizotinib. Available: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf [Accessed 06.03.2014].
- Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013b. Tragende Gründe zum G-BA Beschluss: Pertuzumab. Available: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2513/2013-10-01_AM-RL-XII_Pertuzumab_TrG.pdf [Accessed 06.03.2014].
- Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Tragende Gründe zum G-BA Beschluss: Vismodegib. Available: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2671/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_TrG.pdf [Accessed 06.03.2014].
- Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., et al. 2010. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*, 64 Suppl 2, e1-164.
- Griebsch, I., Palmer, M., Fayers, P. M., et al. 2014. Progression-free survival is associated with a better health related quality of life in lung cancer patients: Evidence from two randomized trials with afatinib. (Manuscript under review. Data on file). *Lung Cancer*.
- Inoue, A., Kobayashi, K., Usui, K., et al. 2009. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol*, 27, 1394-400.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2012a. IQWiG Bericht Nr. 137: Tiotropiumbromid bei COPD. Available: https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf [Accessed 06.03.2014].
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2012b. IQWiG Bericht Nr. 149: Axitinib - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Available: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-157/2012-12-21_A12-14_Axitinib_Nutzenbewertung-%C2%A735a.pdf [Accessed 18.02.2014].
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2013a. Allgemeine Methoden Version 4.1. Stand: 28.11.2013. Available: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf [Accessed 18.02.2014].
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2013b. IQWiG Bericht Nr. 151: Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib). Available: https://www.iqwig.de/download/A13-13_Addendum-zum-Auftrag-A12-15_Crizotinib.pdf [Accessed 06.03.2014].
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2013c. IQWiG Bericht Nr. 151: Crizotinib - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Available: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf [Accessed 06.03.2014].
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2013d. IQWiG Bericht Nr. 193: Vismodegib - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Available: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-354/A13-27_Vismodegib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Accessed 06.03.2014].

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2013e. IQWiG Bericht Nr. 203: Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Available: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-393/2013-12-23_A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Accessed 06.03.2014].
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2014. IQWiG Bericht Nr. 206: Afatinib - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Available: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Accessed 06.03.2014].
- Kim, E. S., Hirsh, V., Mok, T., et al. 2008. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*, 372, 1809-18.
- Krech, R. L., Davis, J., Walsch, D., et al. 1992. Symptoms of lung cancer. *Palliative Medicine*, 6, 309-315.
- Lacouture, M. E., Schadendorf, D., Chu, C. Y., et al. 2013. Dermatologic adverse events associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther*, 13, 721-8.
- Liu, S., Wang, D., Chen, B., et al. 2011. The safety and efficacy of EGFR TKIs monotherapy versus single-agent chemotherapy using third-generation cytotoxics as the first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status. *Lung Cancer*, 73, 203-10.
- Lutz, S., Norrell, R., Bertucio, C., et al. 2001. Symptom frequency and severity in patients with metastatic or locally recurrent lung cancer: a prospective study using the Lung Cancer Symptom Scale in a community hospital. *J Palliat Med*, 4, 157-65.
- McCannon, J. & Temel, J. 2012. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *J Support Oncol*, 10, 1-9.
- Meoni, G., Cecere, F. L., Lucherini, E., et al. 2013. Medical treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: a review of the role of chemotherapy and targeted agents. *J Geriatr Oncol*, 4, 282-90.
- Mok, T. S., Wu, Y. L., Thongprasert, S., et al. 2009. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 361, 947-57.
- Mühlbacher, A. C., Bethge, S., Juhnke, C., et al. 2013. Patientenpräferenzen in der medikamentösen Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms: Ein Discrete-Choice Experiment. Publikation für 2014 geplant.
- Peters, S., Adjei, A. A., Gridelli, C., et al. 2012. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 23 Suppl 7, vii56-64.
- Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., et al. 2012. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 13, 239-46.
- Sequist, L. V., Yang, J. C., Yamamoto, N., et al. 2013. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*, 31, 3327-34.
- Shepherd, F. A., Rodrigues Pereira, J., Ciuleanu, T., et al. 2005. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 353, 123-32.
- Weiss, J. & Langer, C. 2013. Treatment of lung cancer in the elderly patient. *Semin Respir Crit Care Med*, 34, 802-9.

- Yang, J. C. 2013. Activity of afatinib in uncommon EGFR mutations: Findings from three prospective trials of afatinib in EGFR-mutation positive lung cancer. *Presentation at the 15th World Conference on Lung Cancer. October 27-30, 2013. Sydney, Australia.*
- Yang, J. C., Reguart, N., Barinoff, J., et al. 2013. Diarrhea associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther*, 13, 729-36.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	10. März 2014
Stellungnahme zu	Afatinib, Nr. 206, A13-41, Version 1.0, 13.02.2014
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Bronchialkarzinom ist die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern und die dritthäufigste bei Frauen: Etwa 35.000 Männer und 17.000 Frauen erkrankten im Jahr 2010 in Deutschland, etwa 29.000 Männer und 13.000 Frauen verstarben daran. Das Bronchialkarzinom ist bei Männern (25 %) die häufigste Ursache und bei Frauen (14 %) die zweithäufigste Ursache eines krebsbedingten Todes in Deutschland (1).</p> <p>Die Prognose für Lungentumore ist ungünstig: In Deutschland liegt das Fünf-Jahres-Überleben für Männer bei 14 % und für Frauen bei 19 %. Das mittlere Erkrankungsalter entspricht mit 70 Jahren für Männer und 68 Jahren für Frauen in etwa dem Alter für Krebserkrankungen insgesamt (1). Die Stadienverteilung ist bei Männern und Frauen vergleichbar und durch einen hohen Anteil an T4-Stadien (ca. 40 %) gekennzeichnet (2).</p> <p>Bei 80 % bis 85 % der Patienten liegt ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) vor, wobei nur eine Minderheit (ca. 15–20 %) einer potentiell kurativen Therapie zugänglich ist. Die Behandlung metastasierter NSCLC erfolgt in palliativer Intention und sollte eine Verlängerung der Überlebenszeit, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Reduktion von tumorassoziierten Symptomen bewirken.</p> <p>Standardtherapie für Patienten in ausreichendem Allgemeinzustand mit NSCLC und Wildtyp EGF-Rezeptor (EGFR) ist eine platinbasierte Chemotherapie (3). Bei den 10–15 % Patienten mit NSCLC und EGFR-Mutationen bewirkt eine Behandlung mit den Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Gefitinib oder Erlotinib im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie höhere Ansprechraten sowie ein längeres progressionsfreies Überleben (PFS) (4) und wird daher hier schon in der Erstlinientherapie eingesetzt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als Zweitlinientherapie wird bei Patienten mit NSCLC und nicht mutiertem EGFR eine Monochemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed empfohlen, bei TKI-vorbehandelten Patienten mit NSCLC und mutiertem EGFR eine platinbasierte Chemotherapie (3).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)															
IQWiG Dossier- bewertung 2.1, Seite 4	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.</p> <p>Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="315 887 1171 1295"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Therapielinie</th> <th>ZVT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>nicht vorbehandelte Patienten</td> <td>Gefitinib oder Erlotinib</td> </tr> <tr> <td>1a</td> <td>nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1</td> <td>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2</td> <td>Gemcitabin</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten</td> <td>Gefitinib oder Erlotinib</td> </tr> </tbody> </table> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</p> <p>Für die Erstlinientherapie von Patienten mit NSCLC mit EGFR-</p>	Fragestellung	Therapielinie	ZVT	1	nicht vorbehandelte Patienten	Gefitinib oder Erlotinib	1a	nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes	1b	nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2	Gemcitabin	2	mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten	Gefitinib oder Erlotinib	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen ist:</p> <p>Noch nicht vorbehandelte Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gefitinib oder Erlotinib <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1: <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes ▪ Patienten mit ECOG-Performance-Status 2: <ul style="list-style-type: none"> - Gemcitabin. <p>Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gefitinib oder Erlotinib. <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>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</p>
Fragestellung	Therapielinie	ZVT															
1	nicht vorbehandelte Patienten	Gefitinib oder Erlotinib															
1a	nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes															
1b	nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2	Gemcitabin															
2	mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten	Gefitinib oder Erlotinib															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>Mutation werden jedoch an erster Stelle die EGFR-TKI Erlotinib oder Gefitinib empfohlen (5). Somit hätte dies auch die ZVT für Afatinib sein müssen für alle therapienaiven Patienten und zwar unabhängig von ECOG-PS.</p>	<p>Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Bevacizumab, Carboplatin, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom grundsätzlich die operative Resektion (bei primärer/sekundärer Operabilität) und die Strahlentherapie (einschließlich Protonentherapie) in Betracht.</p> <p>zu 3. Im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Crizotinib, 2. Mai 2013. - Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 9: Off-Label-Use vom 21. November 2006: Off-Label-Indikationserweiterung für Carboplatin zur Kombinationstherapie des NSCLC. - Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem NSCLC der UICC Stadien I-III vom 21. Oktober 2010: Aussetzung der Beschlussfassung im Rahmen der Methodenbewertung bis zum 31. Dezember 2015. - Abschlussbericht Protonentherapie beim NSCLC, Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung), 13. Januar 2011. <p>zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur ku-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>rativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt symptomorientiert palliativ sowie in Abhängigkeit von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, EGFR-Status und Therapiewunsch des Patienten. Tumore mit aktivierenden Mutationen des EGFR weisen in der Regel eine nicht-platteneitheliale Histologie auf und sind in der Regel ALK-negativ.</p> <p>Auf Basis des Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz aus Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie bei EGFR-TKI-naiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen die TKI Gefitinib oder Erlotinib in Betracht. Daneben stellt für noch nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 und 1 eine Cisplatin-basierte Kombinationstherapie eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Hier ist auf Grundlage der Evidenz von einer vergleichbaren Wirksamkeit der als Kombinationspartner in Betracht kommenden Drittgenerationszytostatika auszugehen. Hinsichtlich der wirkstoffspezifischen Unterschiede im Toxizitätsprofil der verschiedenen Cisplatin-basierten Kombinationstherapien sind patientenindividuelle Kriterien für die Therapieentscheidung ausschlaggebend. Für noch nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2 wird auf Basis der vorliegenden Evidenz, neben den bereits erwähnten TKI, auch eine Monotherapie mit Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.</p> <p>Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 Verfo („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>
	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Es wurde nur die für die Zulassung relevante Studie LUX-LUNG 3 (6;7) eingeschlossen. Es handelt sich hierbei um eine noch nicht abgeschlossene, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase-III-Studie bei EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit Adenokarzinom der Lunge Stadium IIIB oder IV mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Der aktive Komparator war eine Chemotherapie mit Cisplatin plus Pemetrexed.</p> <p>Durch das offene Studiendesign besteht erhebliches Verzerrungspotential (8).</p> <p>Die Studienpopulation ist nicht für mitteleuropäische Verhältnisse repräsentativ: 72,2 % der behandelten Patienten waren Asiaten und nur 26,4 % Kaukasier (9), was die Frage der Übertragbarkeit der Daten aufwirft (10).</p> <p>Außerdem wurden nur Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 (d. h. Allgemeinstatus: 0 = uneingeschränkt, 1 = leichte Arbeiten mög-</p>	<p>Die Bewertung des G-BA basiert auf den Ergebnissen der Studie LUX-Lung 3. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. In die Studie eingeschlossen wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit Adenokarzinom der Lunge (Stadium IIIB oder IV) mit aktivierenden EGFR-Mutationen und einem ECOG-PS von 0 oder 1 zu Studienbeginn. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert zugeteilt auf eine Interventionsgruppe, in der Afatinib gegeben wurde oder eine Kontrollgruppe, in der Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed gegeben wurde. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ethnie (asiatisch, nicht-asiatisch) und nach EGFR-Mutationsstatus (Del19, L858R oder andere Mutationen). 72 % der Patienten waren asiatischer Abstammung, wodurch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt wird.</p> <p>Bei der Bewertung der Ergebnisse zu Symptomatik, Lebensqualität und Nebenwirkungen wurde das hohe Verzerrungspotential berücksichtigt, dass sich insbesondere aus der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>tung Seiten 22–30, 44–54</p> <p>IQWiG</p>	<p>Lebensqualität der Patienten berücksichtigt.</p> <p>Dabei zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Afatinib (wegen Effektmodifikation teilweise beschränkt auf Subgruppen) für die Symptome Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Husten, Fatigue, Haarausfall und die körperliche Funktion, jedoch für andere Symptome teilweise ein Vorteil für Cisplatin plus Pemetrexed.</p> <p>In den Subgruppenanalysen zeigte sich, dass für das Merkmal EGFR-Mutation bei den Symptomen Dyspnoe, Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung) und bei der körperlichen Funktion relevante Effektmodifikationen auftraten. Für das Merkmal Alter lag eine relevante Effektmodifikation beim Symptom Husten, der körperlichen Funktion, der Rollenfunktion und dem globalen Gesundheitsstatus vor. In beiden Fällen ergab sich bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen ein jeweils unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.</p> <p>Relevant sind die Ergebnisse für Patienten mit EGFR-Mutation L858R und Alter < 65 Jahren. Hier zeigten sich positive Effekte in den Symptomen Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Haarausfall, Husten und der Rollenfunktion, welche die negativen Effekte überwiegen und die einen geringen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der ZVT bei dieser Subgruppe rechtfertigen.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p>Die Beurteilung der in den beiden Therapiearmen aufgetretenen</p>	<p>EGFR-Mutationen zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Afatinib (HR 3,08, 95 %KI [1,04; 9,15]; p = 0,034).</p> <p>Bei der Subgruppe der Patienten mit "anderen EGFR-Mutationen" handelt es sich um eine kleine Teilpopulation der Studie LUX-Lung 3 (26 Patienten im Interventionsarm und 11 Patienten im Kontrollarm) mit verschiedenen Typen von EGFR-Mutationen. Auch liegt bei einzelnen Mutationen eine Ungleichverteilung zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>Morbidität</p> <p>Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das Progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod, war der primäre Endpunkt der Studie.</p> <p>Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS (9. Februar 2012) betrug das mediane PFS in der Gesamtpopulation 11,1 Monate im Interventionsarm versus 6,9 Monate im Kontrollarm (HR = 0,58; 95 % KI [0,43; 0,78]; p = 0,0004). Es wurden Subgruppeneffekte in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus (Del19, L858R, andere Mutationen) beobachtet. In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 lag das mediane PFS im Interventionsarm bei 13,7 Monaten versus 5,55 Monaten im Kontrollarm (HR = 0,28, 95 % KI [0,18; 0,44]; p < 0,0001). In den Subgruppen der Patienten mit EGFR-Mutation L858R oder anderen EGFR-Mutationen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt,</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
Dossier- bewer- tung Sei- ten 31, 77	<p>Nebenwirkungen wird durch die unterschiedliche Behandlungsdauer erschwert. Die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen zu den Nebenwirkungen sind für die Nutzenbewertung nicht adäquat, da sie auf der Inzidenzdichte basieren und somit nur qualitative Aussagen erlauben (IQWiG Dossierbewertung S. 31, 77): „Da im vorliegenden Fall die mediane Beobachtungszeit im Afatinib-Arm jedoch drastisch (etwa um den Faktor 3) länger war als im Chemotherapie-Arm, wird die Inzidenzdichte ebenso wie das relative Risiko als hoch verzerrt angesehen.“ (IQWiG Dossierbewertung S. 31).</p> <p>Ein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der ZVT für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ gilt als nicht belegt, da die vorgelegten Daten aus Sicht der AkdÄ hierfür unzureichend sind.</p>	<p>der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in der Studie bereits direkt mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-LC13 und QLQ-C30 erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>Symptomatik</p> <p>Die Symptomatik der Patienten wurde mit den Symptomskalen des lungenkrebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 sowie des onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Dabei wurden zwei Operationalisierungen verwendet: Verbesserung der Symptomatik (Verbesserung des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert) und Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert). Subgruppeneffekte nach EGFR-Mutationsstatus wurden für alle Endpunkte der Symptomskalen und für beide Operationalisierungen untersucht.</p> <p>In der Gesamtpopulation traten signifikante Unterschiede zugunsten von Afatinib bei folgenden Endpunkten auf: Dyspnoe, Husten, Schmerzen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>(Arm/Schulter), Schmerzen (Brust), Haarausfall, Fatigue, sowie Übelkeit und Erbrechen. Für die Endpunkte Dyspnoe und Fatigue zeigten sich zudem relevante Subgruppeneffekte nach EGFR-Mutationsstatus.</p> <p>Signifikante Unterschiede zuungunsten von Afatinib traten in der Gesamtpopulation für folgende Endpunkte auf: Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, Diarrhö. Subgruppen-effekte nach EGFR-Mutationsstatus lagen nicht vor.</p> <p>Bei der Bewertung der Ergebnisse zur Symptomatik ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p> <p>Lebensqualität EORTC QLQ-C30</p> <p>Die Lebensqualität der Patienten wurde mit den Funktionskalen des onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben, unter Verwendung der Operationalisierungen Verbesserung der Symptomatik (Verbesserung des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert) und Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert). Subgruppeneffekte nach EGFR-Mutationsstatus wurden für alle Endpunkte der Funktionskalen und für beide Operationalisierungen untersucht.</p> <p>Für den Endpunkt Körperliche Funktion wurden für beide Operationalisierungen Unterschiede zugunsten von Afatinib beobachtet.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>In der Gesamtpopulation lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der körperlichen Funktion bei 24,3 % im Interventionsarm versus 11,2 % im Kontrollarm ($p = 0,009$). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktion lag bei 58,7 % im Interventionsarm versus 60,9 % im Kontrollarm und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 5,6 Monate im Interventionsarm versus 2,8 Monate im Kontrollarm ($p = 0,035$). Zudem zeigte sich ein Hinweis auf Subgruppeneffekte in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus (Interaktionstests: Verbesserung der Symptomatik: $p = 0,143$; Zeit bis zur Verschlechterung der EfSymptomatik: $p = 0,006$). Für die Bewertung Zusatz-nutzens werden daher die Ergebnisse der Subgruppen herangezogen.</p> <p>In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der körperlichen Funktion bei 27,1 % im Interventionsarm versus 8,9 % im Kontrollarm ($p = 0,015$). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktion lag bei 50,4 % im Interventionsarm versus 68,4 % im Kontrollarm ($p < 0,001$). In den Subgruppen der Patienten mit EGFR-Mutation L858R oder anderen EGFR-Mutationen ergaben sich für den Endpunkt Körperliche Funktion keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die anderen Endpunkte zur Lebensqualität wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Gesamtpopulation und auch keine relevanten Subgruppeneffekte beobachtet.</p> <p>Bei der Bewertung der Ergebnisse zur Lebensqualität ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der fehlenden Verblindung der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>EQ-5D</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde auch mit dem generischen Fragebogen EQ-5D erhoben. Allerdings wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Ergebnisse für die einzelnen Skalen des Fragebogens vorgelegt. Zudem wurden für die Ergebnisse zur VAS (visuelle Analogskala zur Bewertung des Gesundheitszustands) keine Subgruppenanalysen vorgelegt, obwohl die Ergebnisse des onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 relevante Effektmodifikationen zeigten. Die Daten zum EQ-5D werden daher in der Bewertung des G-BA nicht herangezogen.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p>Den erwünschten Effekten von Afatinib stehen unerwünschte Ereignisse (UE) gegenüber. Ein Vergleich der Nebenwirkungen zwischen den Studienarmen wird jedoch durch deutliche Unterschiede in der Beobachtungsdauer erschwert. So betrug die mediane Behandlungszeit 336 Tage im Interventionsarm versus 105 Tage im Kontrollarm. Die Erhebung von Daten zu Nebenwirkungen erfolgte bis zu 28 Tage nach Behandlungsende. Daraus ergibt sich eine fast dreimal längere Beobachtungszeit im Interventionsarm verglichen mit dem Kontrollarm. In der Bewertung des G-BA werden daher keine quantitativen statistischen Analysen zum Vergleich der Ergebnisse in den beiden Studienarmen durchgeführt, sondern lediglich die jeweils beobachteten naiven Proportionen dargestellt. Aufgrund der bereits für die Gesamtpopulation bestehenden Unsicherheit der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wurden auch keine Subgruppenanalysen durchgeführt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>Auf Basis der naiven Proportionen zeigten sich zwischen den Studienarmen keine bedeutsamen Unterschiede bei den Häufigkeiten der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, mindestens einem UE mit CTCAE-Schweregrad 3 oder 4, bzw. mindestens einem unerwünschten Ereignis, das zu einem Studienabbruch führt.</p> <p>Bei den häufigen schweren Nebenwirkungen (Nebenwirkungen mit CTCAE-Grad ≥ 3, die bei ≥ 5 % der Patienten mindestens eines Studienarms auftraten) zeigten sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschiedliche therapiespezifische Schwerpunkte im Nebenwirkungsprofil. Geringere Raten im Interventionsarm verglichen mit dem Kontrollarm lagen vor bei Fatigue (2,2 % versus 9,9 %), Neutropenie (0,9 % versus 16,2 %) und Leukopenie (0,4 % versus 8,1 %). Höhere Raten im Interventionsarm verglichen mit dem Kontrollarm traten auf bei Diarrhö (14,8 % versus 1,8 %, Hautausschlag (13,1 % versus 0 %) und Nagelveränderung (11,4 % versus 0 %).</p> <p>In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ergibt sich im Hinblick auf die Bewertung des Zusatznutzens weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Afatinib.</p> <p>Bei der Bewertung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer sowie aus der fehlenden Verblindung der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
IQWiG Dossier- bewertung Sei-	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Afatinib muss im Vergleich zu den anderen verfügbaren EGFR-TKI eruiert werden. Ein vom Pharmaceutical Benefits Advisory Committee Australiens publizierter indirekter Vergleich wurde nicht eingeschlossen (11). Hier wurde Afatinib mit Erlotinib und Gefitinib indirekt verglichen. Die Daten zeigten, dass die drei EGFR-TKIs untereinander klinisch nicht unterlegen sind. Eine Unterlegenheit von Afatinib gegenüber Erlotinib war in einigen Vergleichen jedoch nicht auszuschließen.</p> <p>Es gibt mehrere Kritikpunkte an der eingeschlossenen Studie LUX-Lung-3 (z. B. heterogene Studienpopulation, offenes Studiendesign, unterschiedliche Therapiedauer in den Therapiearmen, kurze Nachbeobachtungszeit).</p> <p>Der pU trifft für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Aussage zum Zusatznutzen, da er diesen aufgrund des Fehlens der finalen Analyse für noch nicht bewertbar hält. Diese kann erst erfolgen wenn in der Studienpopulation 209 Todesfälle eingetreten sind (9).</p> <p>Wichtige Subgruppenanalysen, z. B. nach geografischer Region, in welcher die Behandlung stattfand, wurden nicht vorgelegt, weil der pU sie für die Nutzenbewertung als nicht relevant erachtete (IQWiG Dossierbewertung S. 78–79). Es ist jedoch bekannt, dass Unterschiede in der Supportivtherapie, z. B. aufgrund unter-</p>	<p><u>Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1:</u></p> <p>a) Patienten mit EGFR-Mutation Del19</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegt für Afatinib in der Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19 ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor. Die Einstufung des Ausmaßes als beträchtlich ergibt sich insbesondere aus der moderaten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Zudem liegen überwiegend positive Effekte bezogen auf die Symptomatik sowie ein positiver Effekt in Bezug auf die Lebensqualität (Endpunkt "Körperliche Funktion") vor. Eine Einstufung des Ausmaßes als erheblich ist nicht gerechtfertigt, auch da keine Heilung der Erkrankung, langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht wird.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird als Hinweis eingestuft. Hierbei wird zum einen dem geringen Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben Rechnung getragen, zum anderen aber auch das hohe Verzerrungspotential bei den Endpunkten zu Symptomatik und Nebenwirkungen sowie das Vorliegen von nur einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie berücksichtigt.</p> <p>b) Patienten mit EGFR-Mutation L858R</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegt für Afatinib in der Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R ein geringer Zusatznutzen gegenüber Cis-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
ten 78–79	<p>schiedlicher lokaler Gegebenheiten, wesentliche Auswirkung auf das Gesamtüberleben und andere Endpunkte haben können (12).</p> <p>Die eingereichten Daten zeigen für Afatinib im Vergleich zu Cisplatin plus Pemetrexed lediglich für einzelne Subgruppen einen Zusatznutzen. Die AkdÄ kann der Empfehlung des IQWiG bezüglich des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib folgen. Es besteht ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen für Patienten mit EGFR-Mutation Del19 und ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit EGFR-Mutation L858R und Alter < 65 Jahren.</p>	<p>platin in Kombination mit Pemetrexed vor. Die Einstufung des Ausmaßes als gering berücksichtigt, dass bei Abwägung der Effekte zur Symptomatik die positiven Effekte überwiegen, die vorliegenden Symptome jedoch nicht als schwerwiegend betrachtet werden. Zudem lagen keine Verlängerung des Gesamtüberlebens und keine Verbesserung der Lebensqualität vor.</p> <p>Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials bei den Endpunkten zur Symptomatik und zu den Nebenwirkungen wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p>c) Patienten mit anderen EGFR-Mutationen</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegt für Afatinib in der Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen ein geringerer Nutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor. Diese Einstufung trägt der Verringerung des Gesamtüberlebens in der Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen Rechnung. Aufgrund der unterschiedlichen Mutationen innerhalb der Subgruppe ist nicht ausgeschlossen, dass für verschiedene einzelne Mutationen Ergebnisse mit unterschiedlicher Effektrichtung vorliegen können.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit wird als Hinweis eingestuft. Hierbei wird zum einen das geringe Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigt, zum anderen aber auch das Vorliegen von nur einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie.</p> <p><u>Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:</u> Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 ist</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p><u>Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:</u></p> <p>Für mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p>
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ folgt der Empfehlung des IQWiG bezüglich des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, schlägt jedoch eine Befristung auf zwei Jahre vor. Eine erneute Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib in dieser Indikation im Vergleich zu Gefitinib oder Erlotinib sollte vorgenommen werden.</p>	<p>Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Afatinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn.65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz.</p> <p>Die Nutzenbewertung zu Afatinib beruht auf den vorliegenden Ergebnissen der Studie LUX-Lung 3, die zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen war. Die im Studienprotokoll geplante finale Auswertung des Gesamtüberlebens liegt noch nicht vor. Auch im Hinblick auf die in einer Interimsanalyse beobachteten Unterschiede im Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus bestehen weiterhin Unsicherheiten. Auf Basis der finalen Analyse zum Gesamtüberleben ist eine höhere Aussagesicherheit für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu erwarten. Auch wird erwartet, dass weitere, differenzierte Ergebnisse im Hinblick auf die heterogene Gruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen vorgelegt werden. Der G-BA hält daher eine Befristung des Zusatznutzens bis zum 15. Mai 2015 für gerechtfertigt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut: Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2009/2010 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile. Berlin. 9. Ausgabe, 2013.
2. Robert-Koch-Institut: Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2007/2008 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.). Berlin. 8. Ausgabe 2012.
3. Peters S, Adjei AA, Gridelli C et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii56-vii64.
4. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S et al.: Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011; 29: 2866-2874.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Non-small cell lung cancer: <http://www.nccn.org>. Fort Washington. Version 3.2014 2014.
6. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al.: Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327-3334.
7. Yang JC, Hirsh V, Schuler M et al.: Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3342-3350.
8. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304: 793-794.
9. European Medicines Agency (EMA): Giotrif® - Afatinib: European Public Assessment Report (EPAR) (CHMP Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002280/WC500152394.pdf. Procedure No: EMEA/H/C/002280; Stand: 25. Juli 2013.
10. Ludwig Boltzmann Institute - Health Technology Assessment: Horizon Scanning in Oncology. Nr. 41 - Afatinib (Giotrif®) for the first-line treatment of EGFR TKI-naïve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation(s). Wien; Stand November 2013.
11. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC): Public Summary Document: Afatinib, tablet, 20 mg, 30 mg, 40 mg and 50 mg, (as dimaleate), Giotrif®: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/afatinib-second-third-line-psd-07-2013.pdf>. Stand: Juli 2013.
12. Pirl WF, Greer JA, Traeger L et al.: Depression and survival in metastatic non-small-cell lung cancer: effects of early palliative care. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1310-1315.

5.3 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	<< 19.02.2014 >>
Stellungnahme zu	<< Afatinib/Giotrif® >>
Stellungnahme von	<< medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Markus Pietsch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die in der Dossierbewertung A13-41 verwendete zweckmäßige Vergleichstherapie Pemetrexed/Cisplatin wurde ohne Erhaltungstherapie durchgeführt. Ferner werden wirksame Substanzen wie die Taxane und Vinorelbin nicht verglichen.</p>	<p>Die Einwände wurden gewürdigt, hatten jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen ist:</p> <p><u>Noch nicht vorbehandelte Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gefitinib oder Erlotinib <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1: <p>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit ECOG-Performance-Status 2: <p>Gemcitabin.</p> <p><u>Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:</u></p> <p>Gefitinib oder Erlotinib.</p>

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Afatinib wurde die Zulassungsstudie LUX-Lung 3 herangezogen, deren Ergebnisse im Juli 2013 im Journal of Clinical Oncology veröffentlicht wurden [1]. In dieser randomisierten Phase III Studie wurden chemo-naive Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIb, IV) und einer nachgewiesenen aktivierenden EGFR-Mutation entweder mit der Kombination Pemetrexed/Cisplatin oder mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Afatinib im Verhältnis 2:1 behandelt.

Nach Auffassung des IQWiG liefert die Studie in Abhängigkeit von der untersuchten Subgruppe Hinweise auf erheblichen Zusatznutzen bei EGFR-Mutation Del19, Anhaltspunkte für geringen Zusatznutzen bei EGFR-Mutation L858R (Alter <65 Jahre) und bei anderen aktivierenden EGFR-Mutationen Hinweise auf einen geringeren Nutzen.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie schloss sich der pharmazeutische Unternehmer der Festlegung des G-BA im Grundsatz an und wählte als Vergleichstherapie die vom G-BA angebotene Option Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed).

Die durchgeführte Zulassungsstudie LUX-Lung 3 berücksichtigt allerdings im Chemotherapiearm nur die Kombination Pemetrexed/Cisplatin. Diese Kombination wurde in einer großen randomisierten Studie gegen die Standardkombination Gemcitabin/Cisplatin geprüft, in der ein Vorteil für die Pemetrexed-haltige Therapie bei Patienten mit überwiegend nicht-plattenepithelialer Histologie gezeigt werden konnte [2]. Klinische Vergleichsstudien, die die platinhaltige Pemetrexed-Therapie mit der Standardkombination Vinorelbin/Cisplatin oder einer Taxan-haltigen Platintherapie untersuchen, liegen bislang jedoch nicht vor. Insbeson-

dere bei den untersuchten EGFR-mutierten Subgruppen ist daher eine Aussage bezüglich der vergleichenden Wirksamkeit gegenüber einer Standardtherapie mit den Substanzen Docetaxel, Paclitaxel oder Vinorelbin nicht möglich.

Eine weitere Einschränkung der Ergebnisse der LUX-Lung 3 Studie ergibt sich auch daraus, dass eine mögliche Erhaltungstherapie mit Pemetrexed oder Bevacizumab nach der Gabe von 6 Zyklen Pemetrexed/Cisplatin nicht durchgeführt wurde. In der Paramount-Studie konnte aber klar gezeigt werden, dass die Erhaltungstherapie mit Pemetrexed zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens führt [3], so dass sich die Frage stellt, ob mit der verwendeten Vergleichstherapie Pemetrexed/Cisplatin der LUX-Lung 3 Studie wirklich die effektivste Vergleichstherapie gewählt wurde.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] Sequist et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3327-34.

[2] Scagliotti et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3543-51.

5.4 Stellungnahme der Pierre Fabre Pharma GmbH

Datum	03.03.2014
Stellungnahme zu	Afatinib / Giotrif®
Stellungnahme von	Pierre Fabre Pharma GmbH

Vorbemerkung:

Am 17.02.2014 hat der G-BA den Bewertungsbericht [1] des IQWiG zur Nutzenbewertung (IQWiG-Bericht Nr. 206; Auftrag A-13-41) gemäß § 35a SGB V zu Afatinib veröffentlicht.

Pierre Fabre Pharma GmbH (Pierre Fabre) vertreibt in Deutschland das Produkt Navelbine® (Vinorelbin). Navelbine® ist wie folgt zugelassen:

„Behandlung

- *des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4)*
- *als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist“ [2]*

Navelbine® fällt daher in das für Afatinib/ Giotrif® zugelassene Anwendungsgebiet. Zudem hat der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie für die frühe Nutzenbewertung von Afatinib für nicht vorbehandelte Patienten unter anderem Vinorelbin bestimmt [3]. Daher ist Pierre Fabre ein von der Nutzenbewertung zu dem Wirkstoff Afatinib betroffenes Unternehmen. Pierre Fabre möchte daher gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerFO Stellung nehmen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
IQWiG , S. 87 [1]	<p>Das IQWiG identifiziert in der Bewertung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen Subgruppen mit einem unterschiedlichen Ausmass des Zusatznutzens, die die nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-PS 0-1 weiter unterteilen. Dabei werden die Subgruppen durch unterschiedliche EGFR-Mutationen sowie Alter (Patienten < 65 Jahre und Patienten \geq 65 Jahre) gebildet. Das Institut berechnet die Altersanteile auf Grundlage der veröffentlichten Daten des RKI zum Lungenkarzinom.</p> <p>Hierzu ist anzuführen, dass die Bildung der Subgruppen gemäß Lebensalter größer oder kleiner als 65 Jahre im Hinblick auf die bestehende Studienlage nicht nachvollziehbar erscheint. In der Indikation nicht kleinzelliges Lungenkarzinom liegen Studien vor [4-7], in denen eine unterschiedliche Bewertung der Behandlung erst ab 70, teilweise sogar erst ab 75 Jahre erfolgt. Diese sogenannten „älteren Patienten“ (elderly patients) werden in den angeführten Studien gesondert betrachtet. Die vom Institut definierte Altersgrenze von 65 Jahren ist daher im Licht dieser Studien kritisch zu hinterfragen.</p>	<p>Im Beschluss des G-BA erfolgt für noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für a) Patienten mit EGFR-Mutation Del19, b) Patienten mit EGFR-Mutation L858R und c) Patienten mit anderen EGFR-Mutationen. Eine getrennte Bewertung nach Alter (<65 und \geq65 Jahre) wird nicht vorgenommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. IQWiG (2014): IQWiG-Berichte – Nr. 206_Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: März 2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Pierre Fabre Pharma GmbH (2013): NAVELBINE® 20 mg/30 mg/80 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: November 2013 [Zugriff: März 2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V_Vorgang: 2013-11-15 D-082 – Afatinib. [Zugriff: März 2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-87/2013-11-15-D-082_Information-zur-zVT_Afatinib.pdf.
4. Camerini A., Valsuani C., Mazzone F., Siclari O., Puccetti C., Donati S., et al. (2010): Phase II trial of single-agent oral vinorelbine in elderly (> or =70 years) patients with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 21(6):1290-5.
5. Gridelli C., Manegold C., Mali P., Reck M., Portalone L., Castelnau O., et al. (2004): Oral vinorelbine given as monotherapy to advanced, elderly NSCLC patients: a multicentre phase II trial. *European journal of cancer*; 40(16):2424-31.
6. Gridelli C. (1999): Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *Journal of the National Cancer Institute*; 91(1):66-72.
7. Parente B., Queiroga H., Espanhol V., Cunha J., Fernandes A., Barroso A., Conde S. (2005): Single-Agent Navelbine Oral as Chemotherapy in elderly Patients with Advanced Stage or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer.

5.5 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Datum	10.03.2014
Stellungnahme zu	Afatinib/Giotrif®
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Abkürzungen

Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
BMS	Bristol-Myers Squibb
EbM	evidenz-basierte Medizin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mg	Milligramm
m ²	Quadratmeter
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PFS	progressionsfreies Überleben
PS	Performance Status (Allgemeinzustand)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation ist Afatinib (Giotrif®) als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (1).</p> <p>Der Wirkstoff Etoposid wird in dem vom Gemeinsamen Bundesausschuss veröffentlichten Dokument „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ als im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel genannt (2). Bristol-Myers Squibb (BMS) nimmt somit als Hersteller von ETOPOPHOS® (Etoposid) am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Afatinib (Giotrif®) teil.</p>	
<p>Ein- und Ausschluss von klinischen Studien in der Nutzenbewertung</p> <p>Entsprechend § 35a Abs.1 SGB V und § 5 Abs.3 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) soll die Nutzenbewertung neuer Wirkstoffe den internationalen Standards der evidenz-basierten Medizin (EbM) folgen. Sollte es unmöglich oder unangemessen sein, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der best verfügbaren Evi-</p>	<p>Die Studie LUX-Lung 6 wird in der Bewertung des G-BA nicht berücksichtigt. In dieser Studie wurde als Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin verwendet. Allerdings wurde Gemcitabin in einer Dosierung von 1000 mg/m² Körperoberfläche eingesetzt, was nicht der zulassungskonformen Dosierung von Gemcitabin in Deutschland entspricht (1250 mg/m² Körperoberfläche im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Cisplatin). Zudem wurde die Studie LUX-Lung 6 ausschließlich im asiatischen Raum durchgeführt, wodurch darüberhinaus die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt wird.</p> <p>Die Studie LUX-Lung 2 wird in der Bewertung des G-BA nicht herangezogen,</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>denzstufe einzureichen (siehe § 5 Abs. 3 S. 5 AM-NutzenV).</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) konkretisiert dies im 5. Kapitel seiner Verfahrensordnung in folgender Weise: „Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind mit besonderer Begründung des pharmazeutischen Unternehmers Nachweise der best verfügbaren Evidenz einzureichen. Darüber hinaus hat er darzulegen, inwieweit die von ihm als best verfügbar eingereichte Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet ist. Die Anerkennung des Zusatznutzens auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird.“(3).</p> <ul style="list-style-type: none">• Im Nutzendossier zu Afatinib hat die Boehringer-Ingelheim GmbH die LUX-Lung 6, eine randomisierte Studie, unterstützend zur Hauptstudie der Nutzenbewertung (LUX-Lung 3) eingeschlossen und zur Nutzenbewertung herangezogen. In der LUX-Lung 6 wurde Afatinib mit Cisplatin + Gemcitabin bei nicht vorbehandelten Adenokarzinom-Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 und aktivierenden EGFR-Mutationen verglichen. In der LUX-Lung 6 wurde Gemcitabin (in Kombination mit Cisplatin) in einer Dosierung von 1.000 mg/m² Körperoberfläche verabreicht. Gemäß Fachinformation von Gemcitabin beträgt die zulassungskonforme Dosierung von Gemcitabin	<p>da es sich hierbei um eine einarmige Studie handelt, in der keine Daten im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie generiert wurden.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1.250 mg/m² Körperoberfläche (4).</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in der Nutzenbewertung von Afatinib die LUX-Lung 6 nicht eingeschlossen, da „die Patienten (...) folglich im Sinne einer Unterdosierung außerhalb der für Deutschland empfohlenen Dosierung behandelt“ wurden (5, S. 66).</p> <p>BMS vertritt die Ansicht, dass Ergebnisse aus Studien, die in klinisch nicht unangemessener Weise von der Zulassung abweichen, z. B. weil eine andere Dosierung in der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) angewendet wurde, (qualitativ) in die Nutzenbewertung eingehen sollten. Dies würde der Forderung nach Berücksichtigung der best verfügbaren Evidenz entsprechen. Eine Berücksichtigung der Studie könnte z. B. durch Diskussion möglicherweise unterschätzter Effekte aber auch unterschätzter Anzahl an Nebenwirkungen erfolgen und in die Gesamteinschätzung des Zusatznutzens eingehen. Die Abstufung in der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ist ein Mittel der Unsicherheit (durch z. B. abweichende Dosierungen in der ZVT) zu begegnen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Im Nutzendossier von Afatinib hat die Boehringer-Ingelheim GmbH die (einarmige) LUX-Lung 2 Studie für den Nutznachweis bei Pati-	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>enten, die mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelt sind, aufgenommen. Das IQWiG hat demgegenüber in seiner Nutzenbewertung festgestellt, dass „die vom pU vorgelegte einarmige Studie LUX-Lung 2 [...] nicht geeignet (ist), um Aussagen zum Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Erlotinib, Gefitinib) zu treffen (...)“ (5, S. 18 und S. 66). Als Begründung führt das IQWiG unter anderem an, dass bei einem einarmigen Studiendesign Aussagen zum Zusatznutzen allenfalls beim Vorliegen dramatischer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich sind (5, S. 66f). BMS vertritt die Ansicht, dass einarmige Studien nicht prinzipiell von der Nutzenbewertung ausgeschlossen werden sollten, sondern bei ausreichender Begründung im Sinne des § 5 Abs. 3 Satz 5 AM-NutzenV als beste verfügbare Evidenzstufe auch in der Nutzenbewertung durch das IQWiG systematisch berücksichtigt werden sollten. Insbesondere in der Onkologie können einarmige Studien vorliegen, da randomisierte kontrollierte Studien aus ethischen Gründen nicht immer zulässig und durchführbar sind. Hier würde BMS eine klärende Empfehlung des G-BA wünschen, die die Voraussetzungen für die Akzeptanz anderer Studiendesigns als RCT in einer (onkologischen) Nutzenbewertung beschreibt .</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Übertragbarkeit von Studienergebnissen</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung an, dass die vom pharmazeutischen Unternehmen vorgebrachte Argumentation zur Übertragbarkeit der Wirksamkeit von Afatinib auf Patienten mit ECOG-PS 2 nicht stichhaltig ist: „Der pU sieht allerdings die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien LUX-Lung 3 und LUX Lung 6 auf Patienten mit ECOG-PS 2 als plausibel. Hierzu muss jedoch in adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen hinreichend sicher oder plausibel nachgewiesen werden, dass die Effekte patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch die unterschiedliche Therapiesituation (in diesem Fall der unterschiedliche ECOG-PS) beeinflusst werden. Der pU legt keine geeigneten Daten für einen solchen Nachweis vor...“ (5, S. 66)</p> <p>Das IQWiG führt weiter an, dass die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Patienten mit einem anderen Schweregrad der Erkrankung in der Regel nicht gegeben ist und verweist als Quelle auf die eigenen Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 4.1 vom 28.11.2013 (6). Für diesen wichtigen Punkt der Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf unterschiedliche Patientengruppen würden wir uns eine differenzierte, wissenschaftliche Diskussion unter Einbeziehung von Anwendern aus der klinischen Praxis wünschen.</p>	<p>Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2: Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der praktischen Umsetzung würde dies bedeuten, dass Evidenz für alle Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsschwere aus randomisierten klinischen Studien vorgelegt werden müsste. Nach Ansicht von BMS ist dies aus ethischen Gründen und aufgrund von Anforderungen der Zulassungsbehörden nicht grundsätzlich durchführbar und es sollte im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln die Möglichkeit eingeräumt werden, Evidenz auf Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsschweregraden zu übertragen. Zumal ein restriktives Vorgehen an dieser Stelle dazu führen kann, dass Patienten die potentiell von einem Wirkstoff profitieren, der Zugang erschwert wird, ohne dass nachgewiesen wäre, dass diese Patienten nicht von eben diesem Wirkstoff profitieren. Ein methodisches Vorgehen hierfür könnte z. B. ein Konsensverfahren mit den Zulassungsbehörden – evtl. unter Einbeziehung klinischer Fachgesellschaften - sein.</p>	
<p>Progressionsfreies Überleben als patientenrelevanter Endpunkt im NSCLC</p> <p>Die Boehringer-Ingelheim GmbH berücksichtigt in der Diskussion des Zusatznutzens von Afatinib u. a. progressionsfreies Überleben (PFS) und das Tumoransprechen als patientenrelevante Endpunkte zur Darstellung der Morbidität (7, S. 75ff, S. 78ff.).</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in der Studie bereits direkt mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-LC13 und QLQ-C30 erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung zu Afatinib an, dass die „Endpunkte PFS und Tumoransprechen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen (werden), da diese Endpunkte mittels bildgebender Verfahren erhoben wurden. Die Validität einer Surrogateigenschaft beider Endpunkte wurde vom pU nicht belegt, wäre im vorliegenden Fall allerdings auch ohne Bedeutung, da das Gesamtüberleben und Symptome direkt erhoben wurden.“ (5, S.19).</p> <p>Wie die Boehringer Ingelheim GmbH in Modul 4 des eingereichten Nutzen dossiers ausgeführt hat, zeigen Untersuchungen, dass Patienten mit einem (fortgeschrittenen) nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom PFS als patientenrelevanten Endpunkt einschätzen. Entsprechende wissenschaftliche Literatur wird von Boehringer Ingelheim in Bezug auf die hier relevante Indikation NSCLC angeführt (8, 9).</p> <p>Da PFS als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt angesehen werden kann und Daten zum Gesamtüberleben berichtet werden, entfällt die Notwendigkeit einer Validierung als Surrogatparameter.</p> <p>Das Gesamtüberleben für Patienten mit NSCLC und in onkologischen Indikationen im Allgemeinen stellt einen besonders wichtigen patientenrelevanten Endpunkt dar, jedoch schließt diese Einschätzung nicht aus, dass weitere Endpunkte, insbesondere das PFS und das Tumoransprechen als eigenstän-</p>	davon unberührt.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dige Endpunkte und nicht als Surrogatparameter für diese Patienten von Relevanz sind.</p> <p>BMS bittet den G-BA – wie bereits in seiner Stellungnahme zu Dabrafenib – die Diskussion zu PFS als eigenständigen Endpunkt in Studien zu onkologischen Indikationen fortzusetzen. Dies erscheint uns nötig, damit ein transparenter und nachvollziehbarer Umgang mit methodischen Problemen, die durch die Spannungsfelder zwischen ethischen und/oder zulassungsrechtlichen Erfordernissen einerseits und den Anforderungen der Nutzenbewertung andererseits entstehen, geschaffen wird.</p>	
<p>Teilpopulationen im klinischen Alltag</p> <p>Der G-BA hat bei der Festlegung der ZVT für Afatinib drei Patientengruppen unterschieden und entsprechend drei unterschiedliche ZVT benannt.</p> <p>Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung von Afatinib an, dass „für das Gesamtüberleben [...] sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation der Patienten (zeigte), sodass Aussagen nur auf Basis der entsprechenden Subgruppenergebnisse sinnvoll sind.“ (5, S. 6). Weiterhin wurde für die Subgruppe EGFR-Mutation L858R ein Unterschied in der Bestimmung des Zusatznutzens entsprechend des Alters (</>65 Jahre) festgestellt. Aus der Aufteilung der Gesamtpopulation durch die Festlegung der ZVT und auf</p>	<p>Im Beschluss des G-BA erfolgt für noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für a) Patienten mit EGFR-Mutation Del19, b) Patienten mit EGFR-Mutation L858R und c) Patienten mit anderen EGFR-Mutationen</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Basis der Subgruppenanalysen erfolgt die Festlegung des Zusatznutzens durch das IQWiG für sechs Teilpopulationen.</p> <p>Bei einer Gesamtzahl von durch die Boehringer-Ingelheim GmbH angenommenen ca. 2.000 gesetzlich krankenversicherten Patienten im Anwendungsgebiet stellt sich die Frage der Relevanz einer so detaillierten Aufsplittung der Patientenpopulation. Gemäß seiner formalen Vorgaben und den Berechnungen der Interaktionstests für Subgruppen hat das IQWiG die Subgruppen formal und methodisch richtig unterteilt (6). Die Übertragbarkeit dieser Einteilung, insbesondere die Unterteilung nach Altersgruppen in einer spezifischen Mutationssubgruppe, in den klinischen Alltag erscheint uns jedoch nicht praktikabel. BMS sieht hier eine wichtige Verantwortung des GBA, dass er bei der Bildung von Subgruppen darauf achtet, dass diese sich auch im klinischen Alltag wiederfinden, um so der Versorgungsrealität Rechnung zu tragen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Boehringer Ingelheim. Fachinformation Giotrif® 20mg Filmtabletten. 2013.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2013-11-15 D-082 – Afatinib. 2013.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 5. Kapitel § 5 (3) Verfahrensordnung. 2013.
4. Teva. Fachinformation Gemcitabin-GRY® 200 mg. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. 2009.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Afatinib - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. IQWiG-Berichte - Nr. 206. 2014.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 4.1 vom 28.11.2013. 2013.
7. Boehringer Ingelheim. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Afatinib (Giotrif®). Modul 4). 2013.
8. Bridges JF, Mohamed AF, Finnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer*. 2012;77(1):224-31. Epub 2012/03/01.
9. de Marinis F, 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. Epub 2008/01/02.

5.6 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	10.03.2014
Stellungnahme zu	Afatinib (Giotrif®), 2013-11-15-D-082
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 17.2.2014 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Afatinib (Giotrif®) [1].</p> <p>Die Wirkstoffe Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin sowie Gemcitabin wurden vom GBA in der frühen Nutzenbewertung für bestimmte Subgruppen als ZVT für Afatinib festgelegt.</p> <p>Das IQWiG stellt zusammenfassend für nicht vorbehandelte Patienten im Vergleich zur ZVT Pemetrexed/Cisplatin in Abhängigkeit des EGFR-Mutationsstatus und des Alters der Patienten eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit sowie ein unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens fest, während der Zusatznutzen für ECOG PS 2 Patienten (ZVT: Gemcitabin) als nicht belegt angesehen wird [1].</p> <p>Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Pemetrexed (Alimta®) [2] und Gemcitabin (Gemzar®) [3] nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Afatinib (Giotrif®).</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - Das Progressionsfreie Überleben (PFS) und das Tumoransprechen sind Parameter, die aus Sicht von Lilly grundsätzlich – abseits aller Diskussionen um die Validität der Erhebungsmethoden - Eingang in die Bewertung eines neuen onkologischen Wirkstoffes finden müssen. - Das PFS hat als eigenständiger Parameter in der Onkologie ei- 	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in der Studie bereits direkt mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-LC13 und QLQ-C30 erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern aus-</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ne entsprechende Bedeutung, v.a. weil vielfach - aufgrund aufeinanderfolgender Therapielinien mit Einfluss auf das Gesamtüberleben - lediglich auf diesem Wege die Wirksamkeit einer einzelnen Substanz oder einer bestimmten Kombination nachgewiesen werden kann. PFS wird in den europäischen Guidelines als ein für den Patienten nützlicher und klinisch relevanter Endpunkt eingestuft [4,5].</p> <ul style="list-style-type: none">- Das Tumoransprechen ist ebenfalls als ein patientenrelevanter Endpunkt einzustufen, der für den Patienten und den Arzt in der klinischen Praxis eine bedeutende Rolle hinsichtlich einer zeitnahen Therapieentscheidung und ggf. einer Therapieumstellung spielt.- Eine Erhebung der Endpunkte PFS und Tumoransprechen mittels Bildgebung stellt ein üblicherweise angewandtes Verfahren [5] in der Onkologie dar und ist zur Beurteilung der Therapieentscheidung ebenfalls als praxisrelevant einzustufen.	<p>schließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- 1) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen- Bericht-Nr.: 206, Afatinib - Nutzenbewertung gemäß Paragraph 53 a SGB V; verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf (abgerufen am 6.3.2014)
- 2) Fachinformation Alimta®, Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand November 2012, Lilly Deutschland GmbH
- 3) Fachinformation Gemzar®, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand Juni 2013, Lilly Deutschland GmbH
- 4) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95. London: European Medicines Agency; 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf
- 5) EMA/768937/2012, Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf

5.7 Stellungnahme der Roche Pharma GmbH

Datum	06.03.2014
Stellungnahme zu	Afatinib/Giotrif
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Patientenrelevanz des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) vom IQWiG nicht berücksichtigt, weil diese mittels bildgebender Verfahren erhoben wurden. Laut dem IQWiG wurde die Validität einer Surrogateigenschaft vom pU nicht belegt und wäre zudem auch ohne Bedeutung gewesen, da das Gesamtüberleben und Symptome direkt erhoben wurden (1).</p> <p>Dieser generellen Einschätzung und Handhabung widerspricht die Roche Pharma AG.</p> <p>Unabhängig von der Art der Erhebung des Endpunktes handelt es sich aus Sicht der Roche Pharma AG bei dem Endpunkt progressionsfreies Überleben <i>per se</i> um einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt im zu untersuchenden Indikationsgebiet. Dieser ist nicht als Surrogatparameter für den Endpunkt Gesamtüberleben zu verstehen, sondern als Morbiditätsparameter. Ein verzögertes Einsetzen eines Progresses bringt für den Patienten in der Regel ein verzögertes Eintreten krankheitsspezifischer Symptome sowie eine verzögerte Notwendigkeit einer weiteren Therapielinie mit sich (2).</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in der Studie bereits direkt mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-LC13 und QLQ-C30 erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch die europäische Zulassungsbehörde EMA ist der Meinung, dass es sich bei dem Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt: <i>"Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient [...]In situations where there is a large effect on PFS, or if there is a long expected survival after progression, and/or a clearly favourable safety profile, precise estimates of OS may not be needed for approval"</i>(2).</p> <p>Die Scientific Advisory Group (SAG) Oncology der CHMP ist ebenfalls der Meinung, dass besonders bei onkologischen Erkrankungen im metastasierten Stadium mit Überlebensprognosen von weniger als zwei bis drei Jahren die Relevanz des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben“ zu akzeptieren ist, wenn die Progressionsfreiheit mindestens drei bis vier Monate umfasst (3). In der vorliegenden Studie liefert die Betrachtung der Daten zum progressionsfreien Überleben einen wichtigen Nachweis über die Wirksamkeit des Produktes.</p> <p>Die Roche Pharma AG sieht daher das „Progressionsfreie Überleben“ als patientenrelevanten Endpunkt der Morbidität. Eine Verzögerung eines Progresses mit der damit verbundenen Behandlung der Erkrankung zu jedem Zeitpunkt ist als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und ist nach Auffassung der Roche Pharma AG im Zusammenhang mit der Morbidität zu diskutieren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 206 / Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Februar 2014.
2. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dezember 2012.
3. EMA. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. November 2012.

5.8 Stellungnahme der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)

Datum	10. März 2014
Stellungnahme zu	Afatinib
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																														
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Das Verfahren zu Afatinib (Giotrif®) ist die zweite Frühe Nutzenbewertung beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. Sie wird durchgeführt für Patienten mit aktivierenden <i>EGFR</i>-Mutationen, die nicht mit <i>EGFR</i>-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) vorbehandelt sind. Der G-BA hat drei Subgruppen auf der Basis der Vorbehandlung und des Allgemeinzustandes mit jeweils unterschiedlichen Vergleichstherapien festgelegt und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Der pharmazeutische Unternehmer hat zwei weitere Subgruppen durch unterschiedliche Vergleichstherapien für nicht vorbehandelte Patienten in gutem Allgemeinzustand, das IQWiG drei weitere Subgruppen auf der Basis des genetischen Status und zwei zusätzliche, am Alter orientierte Subgruppen gebildet. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen der vorliegenden Daten. Einen Überblick über die Subgruppen und die Bewertungsvorstellungen gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="4">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Vortherapie</th> <th>Allgemeinzustand</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>EGFR Aberration</th> <th>Alter</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">ohne Vortherapie</td> <td rowspan="4">ECOG-PS 0-1</td> <td rowspan="2">beträchtlich gegenüber Cis/Pem</td> <td rowspan="2">Beleg</td> <td>del19</td> <td>alle</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Mutation L858R</td> <td><65 Jahre</td> <td>gering</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>≥65 Jahre</td> <td>kein</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>andere Mutationen</td> <td>alle</td> <td>gering</td> <td>Hinweis</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>erheblich gegenüber Cis/Gem</td> <td>Beleg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG				Vortherapie	Allgemeinzustand	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	EGFR Aberration	Alter	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	ohne Vortherapie	ECOG-PS 0-1	beträchtlich gegenüber Cis/Pem	Beleg	del19	alle	erheblich	Hinweis	Mutation L858R	<65 Jahre	gering	Anhaltspunkt	≥65 Jahre	kein	-	andere Mutationen	alle	gering	Hinweis			erheblich gegenüber Cis/Gem	Beleg					<p>Die hier zusammengefassten Punkte werden jeweils in den folgenden Abschnitten einzeln adressiert.</p>			
		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																																														
Vortherapie	Allgemeinzustand	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	EGFR Aberration	Alter	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																																											
ohne Vortherapie	ECOG-PS 0-1	beträchtlich gegenüber Cis/Pem	Beleg	del19	alle	erheblich	Hinweis																																											
				Mutation L858R	<65 Jahre	gering	Anhaltspunkt																																											
		≥65 Jahre	kein		-																																													
		andere Mutationen	alle	gering	Hinweis																																													
		erheblich gegenüber Cis/Gem	Beleg																																															

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	ECOG-PS 2	nicht quantifi- zierbar	Anhaltspunkt	alle	-	kein	-		
mit Vorthe- rapie	alle	nicht quantifi- zierbar	Anhaltspunkt	alle	-	kein	-		
<p>Afatinib ist der dritte EGFR-TKI für Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom und aktivierenden <i>EGFR</i>-Mutationen. Unsere Kritikpunkte sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entscheidend für die Nutzenbewertung ist die Studie LUX-Lung 3, an der auch deutsche und weitere europäische Zentren beteiligt waren. Die Übertragbarkeit der Daten aus der allein im asiatischen Raum und mit einer anderen Vergleichstherapie durchgeführten Studie LUX-Lung 6 auf Patienten in Deutschland ist nicht gesichert. • Die vom G-BA festgelegten, zweckmäßigen Vergleichstherapien für Patienten ohne zytostatische Vorbehandlung und in gutem Allgemeinzustand und für Patienten mit zytostatischer Vorbehandlung entsprechen den Empfehlungen der Leitlinien. • Die Festlegung von Gemcitabin als Vergleichstherapie für Patienten ohne zytostatische Vorbehandlung und in reduziertem Allgemeinzustand ist nicht nachvollziehbar. Hier wäre die Festlegung eines anderen TKI oder von Best Supportive Care als Vergleichstherapie richtig gewesen. • Afatinib ist ein hochwirksames Medikament. Es führt zu einer signifikanten Verbesserung der Remissionsrate, einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens <u>und</u> hat einen positiven Einfluss auf belastende, tumorbezogene Symptome. Die Gesamt-Überlebenszeit ist wegen der hohen Zahl von Crossover-Patienten als Parameter für die Nutzenbewertung nur eingeschränkt verwertbar. • Die im IQWiG-Bericht vorgenommene, allein methodisch getriggerte Bildung von 6 zusätzlichen Subgruppen anhand von Mutationsstatus und Alter führt zu sehr kleinen Patientenkollektiven. Die der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien waren nicht darauf angelegt, Unterschiede in 									

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>diesen Subgruppen zu entdecken. Eine wissenschaftlich belastbare Begründung für eine Altersgrenze von 65 Jahren fehlt, klinisch wichtig ist der Allgemeinzustand.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Belastende Nebenwirkungen im Grad ≥ 3 sind vor allem Diarrhoe, Mukositis und Hautausschlag. • Die Wirksamkeit von Afatinib ist, im indirekten Vergleich, ähnlich derjenigen von Erlotinib und Gefitinib. 	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Lungenkarzinom ist eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen wird für das Jahr 2014 in Deutschland auf 55.600 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt damit bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 68, für Männer bei 70 Jahren.</p> <p>Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei Männern ist das Lungenkarzinom für 25% aller krebsspezifischen Todesfälle verantwortlich und liegt damit mit weitem Abstand an erster Stelle der krebsspezifischen Mortalität.</p> <p>Über viele Jahre wurde die Chemotherapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ausschließlich nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt. In den letzten 5 Jahren zeichnet sich die Möglichkeit einer deutlich besseren Differenzierung auf der Basis histologischer und genetischer Marker des Tumors ab. Die aktuelle Leitlinie der DGHO trägt diesem Wissensstand Rechnung, siehe Abbildung 1 [2], in guter Übereinstimmung mit internationalen Empfehlungen [3].</p> <p>Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>The flowchart is divided into two main branches based on ECOG performance:</p> <ul style="list-style-type: none"> ECOG¹ 0 - 2: <ul style="list-style-type: none"> ALK, ROS² transloziert: <ul style="list-style-type: none"> Platinhaltige Kombinationschemotherapie ± Bevacizumab oder Platinderivat + Zytostatikum 3. Generation⁵ → PD⁶ → Crizotinib¹⁰ EGFR³ mutiert: <ul style="list-style-type: none"> EGFR-TKI⁴ oder Platinhaltige Kombinationschemotherapie ± Bevacizumab EGFR³ nicht mutiert / Mutationsstatus nicht bekannt: <ul style="list-style-type: none"> Nicht-Platteneithelkarzinom: <ul style="list-style-type: none"> Platinhaltige Kombinationschemotherapie ± Bevacizumab oder Platinderivat + Zytostatikum 3. Generation⁵ → CR, PR, SD⁶ → Erhaltungstherapie⁸ oder Kontrolle Platteneithelkarzinom: <ul style="list-style-type: none"> Platinhaltige Kombinationschemotherapie → PD⁶ → Zweitlinientherapie⁷ oder BSC⁸ ECOG¹ 3: <ul style="list-style-type: none"> EGFR³ mutiert: <ul style="list-style-type: none"> EGFR-TKI⁴ oder BSC⁷ EGFR³ nicht mutiert / Mutationsstatus nicht bekannt: <ul style="list-style-type: none"> BSC⁷ oder Monochemotherapie 	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>12-15% der Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom haben aktivierende Mutationen/Deletionen im <i>EGFR</i>-Gen. Die ersten Daten zur Wirksamkeit des Tyrosinkinase-Inhibitors Gefitinib (Iressa®) bei</p>	

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																								
<p>Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom wurden vor fast 15 Jahren publiziert []. Nach Gefitinib und Erlotinib (Tarceva®) steht mit Afatinib (Giotrif®) jetzt der dritte orale TKI für Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom und aktivierenden <i>EGFR</i>-Mutationen zur Verfügung. Daten randomisierter Phase III Studien zu diesen Arzneimitteln sind in Tabelle 2 zusammengefasst, die Daten zu Afatinib grau unterlegt.</p> <p>Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem <i>EGFR</i> mut+ Lungenkarzinom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Region</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>Cross-over²</th> <th>RR³</th> <th>PFÜ⁴ (HR⁵)</th> <th>ÜLZ⁶ (HR⁵)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mok, 2009 [4] Fukuoka, 2011 [5]</td> <td>Asien</td> <td>CarPac⁷</td> <td>Gef</td> <td>261</td> <td>64</td> <td>47,3 vs 71,2 p = 0,0001</td> <td>6,3 vs 9,5 p < 0,001</td> <td>n.s.</td> </tr> <tr> <td>Maemondo, 2010 [6]</td> <td>Japan</td> <td>CarPac</td> <td>Gef</td> <td>230</td> <td>95</td> <td>30,7 vs 73,7 p < 0,001</td> <td>5,4 vs 10,8 p < 0,001</td> <td>n.s.</td> </tr> <tr> <td>Mitsudomi, 2010 [7]</td> <td>Japan</td> <td>CisDoc</td> <td>Gef</td> <td>177</td> <td>59</td> <td>32,2 vs 62,1 p < 0,001</td> <td>6,3 vs 9,2 p < 0,001</td> <td>n.s.</td> </tr> <tr> <td>Zhou, 2011 [8]</td> <td>China</td> <td>CarG</td> <td>Er</td> <td>165</td> <td>68</td> <td>36 vs 83 p < 0,0001</td> <td>4,6 vs 13,1 0,16 p < 0,0001</td> <td>n.s.</td> </tr> <tr> <td>Rosell, 2012 [9]</td> <td>Europa</td> <td>CisDoc oder</td> <td>Er</td> <td>174</td> <td>76</td> <td>10,5 vs 55,7</td> <td>5,2 vs 9,7 0,37</td> <td>n.s.</td> </tr> </tbody> </table>									Erstautor / Jahr	Region	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Cross-over ²	RR ³	PFÜ ⁴ (HR ⁵)	ÜLZ ⁶ (HR ⁵)	Mok, 2009 [4] Fukuoka, 2011 [5]	Asien	CarPac ⁷	Gef	261	64	47,3 vs 71,2 p = 0,0001	6,3 vs 9,5 p < 0,001	n.s.	Maemondo, 2010 [6]	Japan	CarPac	Gef	230	95	30,7 vs 73,7 p < 0,001	5,4 vs 10,8 p < 0,001	n.s.	Mitsudomi, 2010 [7]	Japan	CisDoc	Gef	177	59	32,2 vs 62,1 p < 0,001	6,3 vs 9,2 p < 0,001	n.s.	Zhou, 2011 [8]	China	CarG	Er	165	68	36 vs 83 p < 0,0001	4,6 vs 13,1 0,16 p < 0,0001	n.s.	Rosell, 2012 [9]	Europa	CisDoc oder	Er	174	76	10,5 vs 55,7	5,2 vs 9,7 0,37	n.s.
Erstautor / Jahr	Region	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Cross-over ²	RR ³	PFÜ ⁴ (HR ⁵)	ÜLZ ⁶ (HR ⁵)																																																						
Mok, 2009 [4] Fukuoka, 2011 [5]	Asien	CarPac ⁷	Gef	261	64	47,3 vs 71,2 p = 0,0001	6,3 vs 9,5 p < 0,001	n.s.																																																						
Maemondo, 2010 [6]	Japan	CarPac	Gef	230	95	30,7 vs 73,7 p < 0,001	5,4 vs 10,8 p < 0,001	n.s.																																																						
Mitsudomi, 2010 [7]	Japan	CisDoc	Gef	177	59	32,2 vs 62,1 p < 0,001	6,3 vs 9,2 p < 0,001	n.s.																																																						
Zhou, 2011 [8]	China	CarG	Er	165	68	36 vs 83 p < 0,0001	4,6 vs 13,1 0,16 p < 0,0001	n.s.																																																						
Rosell, 2012 [9]	Europa	CisDoc oder	Er	174	76	10,5 vs 55,7	5,2 vs 9,7 0,37	n.s.																																																						

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		CisGem					p < 0,0001		
Sequist, 2013 [10]	weltweit	CisPem	Afa	345	60	23 vs 56 p = 0,001	6,9 vs 11,1 0,58 p = 0,001	n.s.	
Wu, 2013 [11]	China	CisGem	Afa	364	48 ¹¹	23 vs 67 p < 0,0001	5,2 vs 9,7 0,28 p < 0,0001	n.s.	
¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ Crossover – im Protokoll vorgesehener Behandlungswechsel vom Kontroll- in den TKI-Arm, in %; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit; ⁶ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁷ Therapie: Afa – Afatinib, Car – Carboplatin; Cis – Cisplatin, Doc – Docetaxel, Er – Erlotinib, Gef – Gefitinib, G – Gemcitabin, Pac – Paclitaxel, Pem - Pemetrexed; ⁸ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie ; ⁹ n. s. - nicht signifikant; ¹⁰ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; Hazard Ratio in roter Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ¹¹ Behandlung mit TKI, nicht begrenzt auf Afatinib;									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>4. Dossier und Bewertung von Afatinib</p> <p>4. 1. Ohne zytostatische Vortherapie, guter Allgemeinzustand</p> <p>4. 1. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Für Patienten ohne zytostatische Vortherapie in gutem Allgemeinzustand wurde eine Cisplatin-basierte Kombinationstherapie oder die Therapie mit einem anderen TKI als Vergleich festgelegt. Das entspricht dem Standard, siehe Abbildung 1. Der Verzicht auf die Kombination mit Bevacizumab in der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist akzeptabel. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich für den Vergleich mit Cisplatin/Pemetrexed entschieden, entsprechend dem Kontrollarm der Studie LUX-Lung 3. Zusätzlich wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers auch der Zusatznutzen aus der Studie LUX-Lung 6 berechnet. Diese Studie wurde ausschließlich im asiatischen Raum durchgeführt. Dort ist die Rate von Patienten mit <i>EGFR</i>-Mutationen deutlich höher als in Europa oder Nordamerika. In China ist Pemetrexed nicht zugelassen, deshalb wurde Gemcitabin als Kombinationspartner von Cisplatin gewählt. Die Dosierung von Gemcitabin lag bei 1.000mg/m². Standard in Deutschland ist eine Dosierung von 1.250mg/m². Wegen der unterschiedlichen Vergleichstherapie ist diese Studie nur eingeschränkt zur Festlegung des Zusatznutzens von Afatinib in Deutschland geeignet.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen ist:</p> <p>Noch nicht vorbehandelte Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gefitinib oder Erlotinib <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1: <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes ▪ Patienten mit ECOG-Performance-Status 2: <ul style="list-style-type: none"> - Gemcitabin. <p>Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gefitinib oder Erlotinib. <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>4. 1. 2. Endpunkt Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Afatinib führte in der Studie LUX-Lung 3 nicht zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit. Allerdings war Crossover im Studiendesign vorgesehen und führte zur Behandlung von 86% der Patienten im Chemotherapiearm mit einer Folgetherapie (davon 70% mit Afatinib), aber auch von 74% der Patienten im Afatinib-Arm. Die Daten zeigen, dass die Bewertung von Afatinib nicht als singuläre Behandlung sondern im Rahmen einer Sequenztherapie stattfindet.</p> <p>Der IQWiG Bericht hat für die Subgruppe der 170 Patienten mit einer Exon-19-Deletion beim 2. Datenschnitt einen signifikanten Überlebensvorteil von 10,5 Monaten für den Afatinib-Arm errechnet. Für die Subgruppe der Patienten mit L858R-Mutation ergab sich kein signifikanter Unterschied, für die dritte Subgruppe ein signifikanter Vorteil für die Chemotherapie-Gruppe. Allerdings wurden in letzterer Gruppe nur 11 Patienten behandelt.</p> <p>Wir halten diese Subgruppenbildung für methodisch interessant, aber in dieser Form nicht für klinisch relevant. Die Studie LUX-Lung 3 war nicht auf den Nachweis von Unterschieden der Gesamtüberlebenszeit in diesen drei genetisch definierten Subgruppen angelegt. Angesichts des Crossover-Designs müsste methodisch zunächst eine sorgfältige Analyse der Postprogressionstherapie in den Subgruppen erfolgen, bevor weiterführende Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen in Erwägung gezogen wer-</p>	<p>die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerFO:</u></p> <p>zu 1. Im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Bevacizumab, Carboplatin, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>den könnten.</p> <p>Die zusätzliche Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin/Gemcitabin auf der Basis der Studie LUX-Lung 6 halten wir für problematisch. In einer großen, internationalen Studie aus der Prä-TKI-Zeit ergab sich ein geringer, aber statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Cisplatin/Pemetrexed gegenüber Cisplatin/Gemcitabin bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom [Scagliotti, 2008]. In dieser Gruppe finden sich vor allem die Patienten mit <i>EGFR</i>-Mutationen. Die größere Überlegenheit von Afatinib gegenüber dem Chemotherapie-Arm in der Studie LUX-Lung 6 im Vergleich zur Studie LUX-Lung 3 kann sowohl durch eine etwas weniger wirksame Chemotherapie im Kontrollarm oder auf Unterschiede in der Patientenpopulation zurückzuführen sein. Beides schränkt die Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland ein.</p>	<p>zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom grundsätzlich die operative Resektion (bei primärer/sekundärer Operabilität) und die Strahlentherapie (einschließlich Protonentherapie) in Betracht.</p> <p>zu 3. Im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Crizotinib, 2. Mai 2013. - Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 9: Off-Label-Use vom 21. November 2006: Off-Label-Indikationserweiterung für Carboplatin zur Kombinationstherapie des NSCLC. - Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem NSCLC der UICC Stadien I-III vom 21. Oktober 2010: Aussetzung der Beschlussfassung im Rahmen der Methodenbewertung bis zum 31. Dezember 2015. - Abschlussbericht Protonentherapie beim NSCLC, Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung), 13. Januar 2011. <p>zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt symptomorientiert palliativ sowie in Abhängigkeit von</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinien-therapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, EGFR-Status und Therapiewunsch des Patienten. Tumore mit aktivierenden Mutationen des EGFR weisen in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie auf und sind in der Regel ALK-negativ.</p> <p>Auf Basis des Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz aus Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie bei EGFR-TKI-naiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen die TKI Gefitinib oder Erlotinib in Betracht. Daneben stellt für noch nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 und 1 eine Cisplatin-basierte Kombinationstherapie eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Hier ist auf Grundlage der Evidenz von einer vergleichbaren Wirksamkeit der als Kombinationspartner in Betracht kommenden Drittgenerationszytostatika auszugehen. Hinsichtlich der wirkstoffspezifischen Unterschiede im Toxizitätsprofil der verschiedenen Cisplatin-basierten Kombinationstherapien sind patientenindividuelle Kriterien für die Therapieentscheidung ausschlaggebend. Für noch nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2 wird auf Basis der vorliegenden Evidenz, neben den bereits erwähnten TKI, auch eine Monotherapie mit Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.</p> <p>Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen,</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
		vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.
	<p>4. 1. 3. Endpunkt Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>Das Progressionsfreie Überleben war im Afatinib-Arm signifikant verlängert. Der Unterschied von 4,2 Monaten ist klinisch relevant. Die Remissionsrate liegt mit 56% im Bereich der Ergebnisse von Gefitinib und Erlotinib.</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumor-bedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in der Studie bereits direkt mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-LC13 und QLQ-C30 erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>4. 1. 4. Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Bei Verwendung des primären Endpunktes Progressionsfreies Überleben ist der Einfluss des neuen Medikamentes auf die Lebensqualität und das Patienten-Reported Outcome von entscheidender Bedeutung für die Nutzenbewertung [12]. In der Studie LUX-Lung 3 wurden die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und der QLQ-LC13 verwendet. Die Rücklaufquote war durchgehend hoch und lag über 90% in den beiden Studienarm [13]. Afatinib hatte einen positiven, statistisch signifikanten Effekt auf die tumorbezogenen Symptome Dyspnoe, Husten, Schmerzen und Fatigue.</p> <p>Der IQWiG Bericht nimmt eine separate Auswertung für Patienten < und ≥65 Jahre vor. Eine wissenschaftlich belastbare Begründung für eine Altersgrenze von 65 Jahren fehlt. Entscheidend ist der Allgemeinzustand des Patienten, so wurde auch in dieser Nutzenbewertung seitens des G-BA verfahren.</p>	<p>Die Lebensqualität der Patienten wurde mit den Funktionskalen des onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben, unter Verwendung der Operationalisierungen Verbesserung der Symptomatik (Verbesserung des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert) und Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert). Subgruppeneffekte nach EGFR-Mutationsstatus wurden für alle Endpunkte der Funktionsskalen und für beide Operationalisierungen untersucht.</p> <p>Für den Endpunkt Körperliche Funktion wurden für beide Operationalisierungen Unterschiede zugunsten von Afatinib beobachtet.</p> <p>In der Gesamtpopulation lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der körperlichen Funktion bei 24,3 % im Interventionsarm versus 11,2 % im Kontrollarm (p = 0,009). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktion lag bei 58,7 % im Interventionsarm versus 60,9 % im Kontrollarm und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 5,6 Monate im Interventionsarm versus 2,8 Monate im Kontrollarm (p = 0,035). Zudem zeigte sich ein Hinweis auf Subgruppeneffekte in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus (Interaktionstests: Verbesserung der Symptomatik: p = 0,143; Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik: p = 0,006). Für die Bewertung Zusatz-nutzens werden daher die Ergebnisse der Subgruppen herangezogen.</p> <p>In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der körperlichen Funktion bei 27,1 % im Interventionsarm versus 8,9 % im Kontrollarm (p = 0,015). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktion lag bei</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
		50,4 % im Interventionsarm versus 68,4 % im Kontrollarm ($p < 0,001$). In den Subgruppen der Patienten mit EGFR-Mutation L858R oder anderen EGFR-Mutationen ergaben sich für den Endpunkt Körperliche Funktion keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die anderen Endpunkte zur Lebensqualität wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Gesamtpopulation und auch keine relevanten Subgruppeneffekte beobachtet. Bei der Bewertung der Ergebnisse zur Lebensqualität ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der fehlenden Verblindung der Studie LUX-Lung 3 ergibt.
	<p>4. 1. 5. Endpunkt Nebenwirkungen</p> <p>Die Nebenwirkungen von Afatinib sind Substanzklasseneffekte, deren Ausprägung zwischen den Substanzen variieren kann. Die am stärksten belastende Nebenwirkung von Afatinib ist Diarrhoe (Grad 3/4:14,4%). Weitere Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten auftreten, waren Hautexanthem/Akne (16,2%), Stomatitis/Mukositis (11,4%) und Nagelveränderungen (8,7%). Die Diarrhoe ist belastend, aber beherrschbar. In der Studie LUX-Lung 6 lag die Rate von Diarrhoe Grad 3/4 nur bei 5,4% [10]. Diese Rate liegt im Bereich der andere TKI. Die Studie LUX-Lung 6 wurde mit einer höheren Patientenzahl an deutlich weniger Zentren als die Studie LUX-Lung 3 durchgeführt, was zu einer größeren Erfahrung der behandelnden Ärzte im Umgang mit Nebenwirkungen führt und möglicherweise die niedrigere Rate kritischer Diarrhoen</p>	<p>Den erwünschten Effekten von Afatinib stehen unerwünschte Ereignisse (UE) gegenüber. Ein Vergleich der Nebenwirkungen zwischen den Studienarmen wird jedoch durch deutliche Unterschiede in der Beobachtungsdauer erschwert. So betrug die mediane Behandlungszeit 336 Tage im Interventionsarm versus 105 Tage im Kontrollarm. Die Erhebung von Daten zu Nebenwirkungen erfolgte bis zu 28 Tage nach Behandlungsende. Daraus ergibt sich eine fast dreimal längere Beobachtungszeit im Interventionsarm verglichen mit dem Kontrollarm. In der Bewertung des G-BA werden daher keine quantitativen statistischen Analysen zum Vergleich der Ergebnisse in den beiden Studienarmen durchgeführt, sondern lediglich die jeweils beobachteten naiven Proportionen dargestellt. Aufgrund der bereits für die Gesamtpopulation bestehenden Unsicherheit der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wurden auch keine Subgruppenanalysen durchgeführt.</p> <p>Auf Basis der naiven Proportionen zeigten sich zwischen den Studienar-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	erklärt.	<p>men keine bedeutsamen Unterschiede bei den Häufigkeiten der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, mindestens einem UE mit CTCAE-Schweregrad 3 oder 4, bzw. mindestens einem unerwünschten Ereignis, das zu einem Studienabbruch führt.</p> <p>Bei den häufigen schweren Nebenwirkungen (Nebenwirkungen mit CTCAE-Grad ≥ 3, die bei ≥ 5 % der Patienten mindestens eines Studienarms auftraten) zeigten sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschiedliche therapiespezifische Schwerpunkte im Nebenwirkungsprofil. Geringere Raten im Interventionsarm verglichen mit dem Kontrollarm lagen vor bei Fatigue (2,2 % versus 9,9 %), Neutropenie (0,9 % versus 16,2 %) und Leukopenie (0,4 % versus 8,1 %). Höhere Raten im Interventionsarm verglichen mit dem Kontrollarm traten auf bei Diarrhö (14,8 % versus 1,8 %, Hautausschlag (13,1 % versus 0 %) und Nagelveränderung (11,4 % versus 0 %).</p> <p>In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ergibt sich im Hinblick auf die Bewertung des Zusatznutzens weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Afatinib.</p> <p>Bei der Bewertung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer sowie aus der fehlenden Verblindung der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p>
	<p>4.2. Ohne zytostatische Vortherapie, reduzierter Allgemeinzustand</p> <p>Der G-BA hat hier Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie fest-</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen ist:</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>gelegt. Die Basis dieser Festlegung erschließt sich uns nicht. Gemcitabin ist eines der möglichen Zytostatika in der Behandlung von Patienten in reduziertem Allgemeinzustand, aber kein „Goldstandard“. Auf der Basis publizierter Beobachtungen und den bisherigen Erfahrungen behandelnder Ärzte empfiehlt die DGHO, bei grundsätzlichem Konsens mit dem Patienten über die Sinnhaftigkeit einer systemischen Therapie, auch hier einen TKI einzusetzen, siehe Abbildung 1. Die Alternative ist Best Supportive Care mit optimaler Symptomkontrolle.</p> <p>Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand waren aus der Zulassungsstudie ausgeschlossen. Entsprechend fehlen vergleichende Daten. Analog zu den Erfahrungen mit Erlotinib und Gefitinib gehen wir von einer grundsätzlichen Eignung von Afatinib auch für Patienten in reduziertem Allgemeinzustand aus.</p>	<p>Noch nicht vorbehandelte Patienten: Gefitinib oder Erlotinib oder Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1: Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes Patienten mit ECOG-Performance-Status 2: Gemcitabin.</p> <p>Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten: Gefitinib oder Erlotinib.</p> <p>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 Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO:</p> <p>zu 1. Im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Bevacizumab, Carboplatin, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin.</p> <p>zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom grundsätzlich die operative Resektion (bei primärer/sekundärer Operabilität) und die Strahlentherapie (ein-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>schließlich Protonentherapie) in Betracht.</p> <p>zu 3. Im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Crizotinib, 2. Mai 2013. - Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 9: Off-Label-Use vom 21. November 2006: Off-Label-Indikationserweiterung für Carboplatin zur Kombinationstherapie des NSCLC. - Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem NSCLC der UICC Stadien I-III vom 21. Oktober 2010: Aussetzung der Beschlussfassung im Rahmen der Methodenbewertung bis zum 31. Dezember 2015. - Abschlussbericht Protonentherapie beim NSCLC, Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung), 13. Januar 2011. <p>zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt symptomorientiert palliativ sowie in Abhängigkeit von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorphistologie, EGFR-Status und Therapiewunsch des Patienten. Tumore mit aktivierenden Mutationen des EGFR weisen in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie auf und sind in der Regel ALK-negativ.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>Auf Basis des Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz aus Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie bei EGFR-TKI-naiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen die TKI Gefitinib oder Erlotinib in Betracht. Daneben stellt für noch nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 und 1 eine Cisplatin-basierte Kombinationstherapie eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Hier ist auf Grundlage der Evidenz von einer vergleichbaren Wirksamkeit der als Kombinationspartner in Betracht kommenden Drittgenerations-zytostatika auszugehen. Hinsichtlich der wirkstoffspezifischen Unterschiede im Toxizitätsprofil der verschiedenen Cisplatin-basierten Kombinationstherapien sind patientenindividuelle Kriterien für die Therapieentscheidung ausschlaggebend. Für noch nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2 wird auf Basis der vorliegenden Evidenz, neben den bereits erwähnten TKI, auch eine Monotherapie mit Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.</p> <p>Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behand-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
		lungsspielraum nicht ein.
	<p>4. 3. Mit zytostatischer Vortherapie</p> <p>Für diese Patienten hat der G-BA die Therapie mit einem der beiden zugelassenen TKI als Vergleichstherapie festgelegt, das entspricht den Leitlinien. Der pU hat die Daten der einarmigen Studie LUX-Lung 2 im Dossier aufgenommen. Mit Afatinib wurde eine Remissionsrate von 60% bei zytostatisch vorbehandelten Patienten erzielt. Der pU hätte aus der Zulassungsstudie LUX-Lung 3 auch die Daten der Crossover-Patienten auswerten können. Die guten Überlebenszeiten der Gesamtstudie legen eine hohe Wirksamkeit von TKI in der Sequenztherapie nahe.</p>	Die Ausführungen wurden gewürdigt, hatten jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Afatinib ist der dritte, hochwirksame TKI bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom und aktivierenden <i>EGFR</i>-Mutationen. Im indirekten Vergleich in dieser Krankheitssituation sind die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Afatinib mit denen von Erlotinib und Gefitinib vergleichbar [14].</p>	<p>Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1:</p> <p>a) Patienten mit <i>EGFR</i>-Mutation Del19</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegt für Afatinib in der Patientengruppe mit <i>EGFR</i>-Mutation Del19 ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor. Die Einstufung des Ausmaßes als beträchtlich ergibt sich insbesondere aus der moderaten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Zudem liegen überwiegend positive Effekte bezogen auf die Symptomatik sowie ein positiver Effekt in Bezug auf die Lebensqualität (Endpunkt "Körperliche Funktion") vor. Eine Einstufung des</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>Ausmaßes als erheblich ist nicht gerechtfertigt, auch da keine Heilung der Erkrankung, langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht wird.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird als Hinweis eingestuft. Hierbei wird zum einen dem geringen Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben Rechnung getragen, zum anderen aber auch das hohe Verzerrungspotential bei den Endpunkten zu Symptomatik und Nebenwirkungen sowie das Vorliegen von nur einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie berücksichtigt.</p> <p>b) Patienten mit EGFR-Mutation L858R</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegt für Afatinib in der Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R ein geringer Zusatznutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor. Die Einstufung des Ausmaßes als gering berücksichtigt, dass bei Abwägung der Effekte zur Symptomatik die positiven Effekte überwiegen, die vorliegenden Symptome jedoch nicht als schwerwiegend betrachtet werden. Zudem lagen keine Verlängerung des Gesamtüberlebens und keine Verbesserung der Lebensqualität vor.</p> <p>Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials bei den Endpunkten zur Symptomatik und zu den Nebenwirkungen wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p>c) Patienten mit anderen EGFR-Mutationen</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegt für Afatinib in der Patientengruppe</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>mit anderen EGFR-Mutationen ein geringerer Nutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor. Diese Einstufung trägt der Verringerung des Gesamtüberlebens in der Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen Rechnung. Aufgrund der unterschiedlichen Mutationen innerhalb der Subgruppe ist nicht ausgeschlossen, dass für verschiedene einzelne Mutationen Ergebnisse mit unterschiedlicher Effektrichtung vorliegen können.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit wird als Hinweis eingestuft. Hierbei wird zum einen das geringe Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigt, zum anderen aber auch das Vorliegen von nur einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie.</p> <p>Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2: Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten: Für mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
		gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2012. (<http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>)
3. Vansteenkiste J et al.: Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 24 Suppl 6:vi89-98, 2013. DOI: [10.1093/annonc/mdt241](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt241)
4. Mok TS et al.: Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 361:947-957, 2009. PMID: [19692680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692680/)
5. Fukuoka M et al.: Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non–small-cell lung cancer in Asia (IPASS). J Clin Oncol 29:2866-2874, 2011. DOI: [10.1200/JCO.2010.33.4235](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.4235)
6. Maemondo M et al.: Gefitinib or chemotherapy for non–small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 362:2380-2388, 2010. PMID: [20573926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573926/)
7. Mitsudomi T et al.: Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 11:121-128,2010. DOI:[10.1016/S1470-2045\(09\)70364-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70364-X)
8. Rosell R et al.: Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 13: 239–246, 2012. DOI:[10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X)
9. Zhou C et al.: Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 12:735-742, 2011. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70184-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70184-X)
10. Sequist SV et al.: Phase III Study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR Mutations. J Clin Oncol 31:3327-3334, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.44.2806](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806)
11. Wu Y et al.: Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol published online Jan15, 2014. DOI:[10.1016/S1470-2045\(13\)70604-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70604-1)
12. Scagliotti et al.: Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non–small-cell lung cancer. J Clin Oncol 26:3543-3551, 2008. DOI: [10.1200/JCO.2007.15.0375](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0375)

13. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie, 2013. http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf
14. Yang JCH et al.: Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol 31:3342-3350, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.46.1764](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.1764)
15. Liang W et al.: Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. PLOS 9:e85245, 2014. DOI: [doi:10.1371/journal.pone.0085245](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085245)

5.9 Stellungnahme der Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Datum	10. März 2014
Stellungnahme zu	Afatinib
Stellungnahme von	<p><i>Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</i></p> <p><i>Entstanden unter Mitarbeit folgender Experten der Leitgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</i></p> <p><i>Dr. med. Wilfried Eberhardt, Universitätsklinikum Essen, Sprecher der Arbeitsgruppe Prof. Dr.med. Frank Griesinger, Pius-Hospital, Oldenburg Dr. med. Martin Sebastian, Universitätsklinikum Frankfurt/Main</i></p> <p><i>AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. AIO-Geschäftsstelle Kuno-Fischer-Straße 8 14057 Berlin Telefon 030 322932933 aio@krebsgesellschaft.de</i></p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Molekular-gezielte Therapien stellen beim metastasierten Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) bei Patienten mit einer aktivierenden „Treiber“-Mutation ein hoch wirksames, innovatives Therapiekonzept dar, das durchaus vergleichbar mit der Einführung des Imatinib bei der Chronisch-Myeloischen Leukämie mit bcr-abl Alteration und den aktivierenden c-Kit Mutationen beim Gastrointestinalen Stromatumor (GIST) gesehen werden kann [1]. Für die EGF-Rezeptor Tyrosinkinaseinhibitoren (EGF-R TKI) Gefitinib und Erlotinib ist bei Patienten mit häufigen, aktivierenden EGF-R Mutationen bereits die spezifische Wirksamkeit im Sinne eines „Schlüssel-Schloss-Prinzips“ nachgewiesen worden [2,3,4,5,6,7,8]. Mit dem irreversiblen EGF-R Tyrosinkinaseinhibitor Afatinib steht jetzt eine Substanz zur Verfügung, die in zwei prospektiv-randomisierten Phase-III Studien in der Erstlinientherapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und nachgewiesener EGF-R Mutation eine hohe Tumorrückbildungsrate und objektive Remissionsrate (CR + PR in Lux-Lung-3 über 56%) und ein signifikant verlängertes medianes progressionsfreies Überleben im Vergleich zu einer sehr wirksamen Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapie (Lux-Lung-3: Cisplatin und Pemetrexed; Lux-Lung-6: Cisplatin und Gemcitabin) nachweisen konnte [9,10,11]. In beiden randomisierten Studien (Lux-Lung 3 und Lux-Lung 6) zeigten sich darüber hinaus unter Afatinib die „Patient-reported outcomes“ wie Besserung oder Stabilisierung der Symptome Dyspnoe, Husten, Schmerzen und Fatigue signifikant verbessert im Vergleich zu den Tumor-bedingten Symptomen unter einer Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapie [10]. Diese</p>	<p>Die hier zusammengefassten Punkte werden jeweils in den folgenden Abschnitten einzeln adressiert.</p>

Stellungnehmer: AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Effekte war zum ersten Mal nicht nur bei Patienten mit häufigen EGF-R Mutationen sondern auch in der Gruppe der seltenen EGF-R Mutationen nachweisbar.</p> <p>Entscheidend für die Nutzenbewertung von Afatinib in Deutschland (und damit im Europäischen Raum) sollte die Studie LUX-Lung 3 zeichnen, an der auch eine grosse Zahl deutsche und europäische Zentren (und damit „kaukasische“ Patienten) beteiligt waren.</p> <p>Mit Erstaunen stellen wir allerdings fest dass die Daten der Studie LUX-Lung 6 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Das Argument der Unterdosierung (Gemcitabine 1000 statt 1250mg/m²) ist nicht ganz nachvollziehbar, in der klinischen Realität wird durchaus die niedrige Gemcitabin-Dosis gegeben da die höhere Dosis zu erheblichen Toxizitäten und beispielsweise in der AVAiL-Studie in 23% der Patienten zu einem AE-bedingten Therapieabbruch geführt hatte. Aus unserer Sicht ist die gewählte Chemotherapie-Dosis somit als absolut adäquat einzustufen und wir plädieren sehr dafür die Daten dieser Studie in den Prozess der Nutzenbewertung einfließen zu lassen.</p> <p>Daten zu der Monochemotherapie mit Gemcitabin als Vergleichstherapie für Patienten ohne zytostatische Vorbehandlung und in reduziertem Allgemeinzustand sind bei Experten zum Lungenkarzinom nicht überall akzeptiert. Entweder man sollte hier einen anderen TKI (beispielsweise Erlotinib) als Vergleichstherapie oder durchaus „Best Supportive Care“ im Vergleichsarm empfehlen.</p> <p>Afatinib konnte seine hohe Wirksamkeit mit der Verbesserung der objektiven Remissionsrate (CR+PR), des Progressions-freien Überlebens</p>	

Stellungnehmer: AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sowie der Reduktion der Tumor-bedingten Symptome in den randomisierten Studien eindeutig und signifikant bestätigen. Insbesondere durch den relativ weiten Zulassungsstatus des EGF-R TKI Erlotinib (unabhängig vom EGF-R Mutationstatus und der Therapielinie) kommt es im Verlauf grundsätzlich zu einem hohen Cross-over zum EGF-R TKI auch im Erstlinien-arm mit konventioneller Chemotherapie. Diese hohe Rate an Cross-over macht die Bewertung der Overall-Survival Daten der Studien insgesamt natürlich sehr problematisch. Eine identische Problematik war bereits in der Nutzenbewertung des Crizotinib bei EML4-ALK-positiven Patienten zu verzeichnen [12,13,14,15,16,17]. Wir bezweifeln nach wie vor, dass das OS alleine in der Lage ist den Effekt einer zielgerichteten Substanz in der Therapie von Merkmalsträgern (hier Patienten mit aktivierende EGFR-Mutation) zu beurteilen. Bei einer Cross-Over-Rate über 2/3 der Patienten ist das OS sicherlich nicht das geeignete Messinstrument. Da ein Verbot eines Cross-Over in der beschriebenen Indikation ethisch völlig inakzeptabel ist, müssen entweder historische Patientenkollektive zum Vergleich bemüht werden oder eben Surrogatparameter wie das progressionsfreie Überleben oder die objektive Ansprechrate herangezogen werden [18,19]. Eine reine Nutzenbewertung anhand patientenrelevanter Endpunkte ist sicherlich nicht adäquat da sie die eindeutige und eindrucksvolle Verbesserung der klassischen onkologischen Endpunkte durch die zielgerichteten Substanzen unberücksichtigt lässt. Hier möchten wir erneut für eine gemeinsame grundsätzliche Lösung der Problematik im Sinne unserer Patienten plädieren.</p> <p>Die vom IQWiG vorgenommene Diversifizierung mittels Subgruppenanalysen von 6 spezifischen Subgruppen (siehe Tabelle 1) ist für die statistische Aussage der Studie ausgesprochen problematisch.</p>	

Stellungnehmer: AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hierdurch entstehen sehr kleine Patientenkollektive in den Subgruppen und die Analyse wird hierdurch deutlich in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Die randomisierten Studien waren für die valide Analyse dieser Subgruppen primär nicht geplant und gepowert. Die unterschiedlichen Effektivitätsparameter innerhalb der verschiedenen Mutationsgruppen (del19 vs. Punktmutation Exon 21) sind sicherlich interessant und möglicherweise sogar Hypothesen-generierend, allerdings aufgrund der kleinen Fallzahl aktuell jedoch noch ohne direkte klinische Relevanz und nach unserem Dafürhalten somit auch nicht geeignet Patienten-relevante Unterschiede in der Nutzenbewertung zu begründen.</p> <p>Die vorgenommene Alters-bezogene Analyse der Studie können wir nicht nachvollziehen, allenfalls eine Analyse nach dem Allgemeinzustand (Performance Status) erscheint klinisch relevant und wissenschaftlich haltbar.</p> <p>Stellt man diese positiven Ergebnisse den unter Afatinib beobachteten Nebenwirkungen (im Wesentlichen zu Beginn der Behandlung in den ersten vier bis sechs Wochen Hautausschläge, Durchfall mit anschließender deutlicher Amelioration) gegenüber und berücksichtigt auch die signifikant günstigeren Symptom-freien Überlebenszeiten unter Afatinib versus der Kombinationschemotherapie, ergibt sich ein erheblicher, klinisch eindrucksvoller und somit relevanter Zusatznutzen für Afatinib in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, metastasierten NSCLC mit nachgewiesener aktivierender EGF-R Mutation. Diese Bewertung weicht somit von den Evaluationen des IQWiG in den entscheidenden Punkten relevant ab (Tabelle 1).</p>	

Stellungnehmer: AIO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens von Afatinib durch das IQWiG					
		IQWiG			
Vortherapie	Allgemeinzustand	EGFR Aberration	Alter	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
ohne Vortherapie	ECOG-PS 0-1	del19	alle	Erheblich	Hinweis
		Mutation L858R	<65 Jahre	gering	Anhaltspunkt
			≥65 Jahre	kein	-
	andere Mutationen	alle	Gering	Hinweis	
	ECOG-PS 2	alle	-	kein	-
mit Vortherapie	alle	alle	-	kein	-
<p>Nach Gefitinib und Erlotinib ist Afatinib der dritte EGF-R-Tyrosinkinaseinhibitor der bei Patienten fortgeschrittenen Nichtkleinzelligen Lungenkarzinom und aktivierender EGF-R Mutation eine hohe Wirksamkeit zeigt.</p>					

Stellungnehmer: AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Einleitung</p> <p>Beim metastasierten NSCLC werden aktuell bei selektiven Patientensubgruppen (besonders bei Adenokarzinomen) mit aktivierenden Treibermutationen und häufig nur geringer Raucheranamnese neue hoch spezifische molekular-gezielte Therapieansätze entwickelt [2-19]. Der Vorteil der Behandlung mit diesen häufig oralen Therapien besteht neben der einfachen Applikation auch in dem spezifischeren Effekt auf die Tumoren sowie in der deutlich besseren Verträglichkeit dieser Medikamente gegenüber der konventionellen Chemotherapie. So sind Infektionen im Rahmen von therapiebedingter Neutropenie sowie die Platin-typischen bzw. Taxan-typischen Polyneuropathien unter TKI-Behandlung praktisch nicht zu beobachten. Werden molekular-gezielte TKI Therapien ausreichend supportiv unterstützt (frühe Diarrhoeintervention, Behandlung der Hauttoxizität etc) ergibt sich rasch ein deutlich günstigeres Toxizitäts/Effektivitätsprofil der neuen modernen TKI-Therapien. Vergleichbare Entwicklungen haben in der Onkologie ja bereits schon bei der CML und bei den GIST vor mehr als 10 Jahren stattgefunden.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Beim fortgeschrittenen, metastasierten Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom ist die aktuelle primäre Behandlung eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie. Typischerweise sind hier Kombinationen aus Cisplatin mit Gemcitabin, Paclitaxel oder Vinorelbin (bei allen Patienten)</p>	

Stellungnehmer: AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder (sehr effektiv) Cisplatin und Pemetrexed beim Nicht-Plattenepithelkarzinom in der Erstlinientherapie. Bei bestimmten Komorbiditäten sind auch Carboplatin-haltige Protokolle wie Carboplatin und Paclitaxel oder die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel mit dem VEGF-A Antikörper Bevacizumab zugelassene und durchaus wirksame bzw. effektive Erstlinien-Protokolle [20].</p> <p>Patienten mit nachgewiesenen Treiber-Mutationen wie zum Beispiel der EGF-R Mutation werden heute grundsätzlich vom üblichen Therapiealgorithmus ausgenommen. Aufgrund der Zulassungsstudien von Gefitinib und Erlotinib sowie publizierten randomisierten Studien werden die Patienten – wenn irgend möglich – als First-line Therapie mit einem EGF-R TKI behandelt. Wegen der Verbesserungen der Lebensqualität unter EGF-R TKI sowie den fehlenden Nebenwirkungen der Chemotherapie (Fatigue, Polyneuropathie, Nausea und Vomiting, Appetitverlust) wird der First-line Therapie mit EGF-R TKI bei Nachweis der Mutation heute eindeutig ein Vorzug eingeräumt.</p>	
<p>4. Dossier und Bewertung von Afatinib</p> <p>4.1.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Grundsätzlich muss in diesem Begutachtungsverfahren der Zusatznutzen neuer Medikamente gegenüber der oder einer möglichen Standardbehandlung nachgewiesen werden.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen ist:</p> <p>Noch nicht vorbehandelte Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Gefitinib oder Erlotinib <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none">▪ Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1:<ul style="list-style-type: none">- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

Stellungnehmer: AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA hatte das IQWiG beauftragt den Zusatznutzen von Afatinib in der Erstlinien-therapie des EGF-R-mutierten Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zu bewerten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten die aufgrund der Einschlusskriterien der Zulassungsstudie für eine klassische Erstlinien-platinbasierte Kombinationschemotherapie qualifizieren (ECOG-Performance Status 0 und 1) 2. Patienten, bei denen wegen signifikanten Comorbiditäten oder anderen begründeten Basisbefunden eine Erstlinien-Chemotherapie nicht applizierbar ist und mit deutlich ungünstigerem Allgemeinzustand (ECOG-PS 2) <p>Allgemein akzeptierte Standardbehandlungen in diesen beiden Gruppen sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bei Patienten mit NSCLC ECOG 0,1 <ol style="list-style-type: none"> a) alle Histologien: Cisplatin und Gemcitabin, Cisplatin und Paclitaxel, Cisplatin und Docetaxel, Cisplatin und Vinorelbin b) Nicht-Plattenepithelkarzinome : Cisplatin und Pemetrexed, Carboplatin und Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab 2. Bei Patienten mit NSCLC ECOG > 1 (2 und 3) <ol style="list-style-type: none"> a) alle Histologien: Erlotinib-Monotherapie, Chemotherapie (Vinorelbin, wöchentliche Taxane) oder „Best-Supportive-Care“ b) Nicht-Plattenepithelkarzinome: Erlotinib Monotherapie, Chemo- 	<p>(Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit ECOG-Performance-Status 2: <ul style="list-style-type: none"> - Gemcitabin. <p>Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gefitinib oder Erlotinib. <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>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 Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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

Stellungnehmer: AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
therapie (Pemetrexed, Vinorelbin, wöchentliche Taxane) oder „Best-Supportive-Care“	<p>medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Bevacizumab, Carboplatin, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin.</p> <p>zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom grundsätzlich die operative Resektion (bei primärer/sekundärer Operabilität) und die Strahlentherapie (einschließlich Protonentherapie) in Betracht.</p> <p>zu 3. Im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:</p> <ul style="list-style-type: none">- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib, 2. Mai 2013.- Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 9: Off-Label-Use vom 21. November 2006: Off-Label-Indikationserweiterung für Carboplatin zur Kombinationstherapie des NSCLC.- Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem NSCLC der UICC Stadien I-III vom 21. Oktober 2010: Aussetzung der Beschlussfassung im Rahmen der Methodenbewertung bis zum 31. Dezember 2015.- Abschlussbericht Protonentherapie beim NSCLC, Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung), 13. Januar 2011. <p>zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion,</p>

Stellungnehmer: AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt symptomorientiert palliativ sowie in Abhängigkeit von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, EGFR-Status und Therapiewunsch des Patienten. Tumore mit aktivierenden Mutationen des EGFR weisen in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie auf und sind in der Regel ALK-negativ.</p> <p>Auf Basis des Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz aus Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie bei EGFR-TKI-naiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen die TKI Gefitinib oder Erlotinib in Betracht. Daneben stellt für noch nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 und 1 eine Cisplatin-basierte Kombinationstherapie eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Hier ist auf Grundlage der Evidenz von einer vergleichbaren Wirksamkeit der als Kombinationspartner in Betracht kommenden Drittgenerationszytostatika auszugehen. Hinsichtlich der wirkstoffspezifischen Unterschiede im Toxizitätsprofil der verschiedenen Cisplatin-basierten Kombinationstherapien sind patientenindividuelle Kriterien für die Therapieentscheidung ausschlaggebend. Für noch nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2 wird auf Basis der vorliegenden Evidenz, neben den bereits erwähnten TKI, auch eine Monotherapie mit Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.</p> <p>Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

Stellungnehmer: AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4.1.2. Patientenrelevante Endpunkte</p> <p>Grundsätzlich sind Endpunkte Patienten-relevant die das Gesamt-Überleben, das Progressionsfreie-Überleben (PFS) und die Lebensqualität betreffen. Sowohl PFS als auch die objektive Ansprechrate (nach RECIST) sind als Patienten-relevant anzusehen, insbesondere in Kombinationen mit Symptomkontrolle und Lebensqualitätsparametern. Entscheidend wird dann bei so einer Analyse darüber hinaus die differenzierte Abwägung von Effektivität versus Toxizität. Gerade bei der Therapie mit zielgerichteten Substanzen die regelhaft zu einer hohen objektiven Remission und noch höheren Tumorkontrollraten führen stellen die Parameter PFS und ORR aus klinischer Sicht gute Surrogatparameter für Symptomlinderung oder –kontrolle dar.</p>	<p>Die hier zusammengefassten Punkte werden im Folgenden einzeln adressiert.</p>
<p>4.1.3- 4.1.5 Endpunkte Gesamt-Überlebenszeit, Progressions-freies Überleben und Objektive Remissionsrate</p> <p>Bei den EGF-R TKI in der First-Line Therapie ist der Parameter Overall Survival - der sonst natürlich der stärkste und relevanteste Endpunkt ist - problematisch. Aufgrund des Zulassungsstatus von Erlotinib und Gefitinib ist hier sowohl in der Second-line als auch später in der Third-Line Therapie bei Nachweis einer EGF-R Mutation eine Gabe von Erlotinib oder Gefitinib zugelassen und es ist selbstverständlich unethisch Patienten mit einer EGFR-Mutation diese hoch wirksame Behandlungsoption vorzuenthalten. Dementsprechend ist es schwierig mit solchen spezifischen Therapien bei Nachweis einer Treibermutation und möglichem</p>	<p>Für das Gesamtüberleben wurden Ergebnisse zu zwei Auswertungszeitpunkten vorgelegt. Hierbei handelt es sich um Interimsanalysen. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist nach 209 Todesfällen geplant und liegt noch nicht vor.</p> <p>Zum 1. Datenschnitt (9. Februar 2012) und zum 2. Datenschnitt (21. Januar 2013) lagen für die Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>Zu beiden Datenschnitten wurden Subgruppeneffekte in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus (Del19, L858R, andere Mutationen) beobachtet (Interaktionstests: 1. Datenschnitt: $p = 0,033$; 2. Datenschnitt: $p = 0,002$). Daher werden für die Bewertung des Zusatz-nutzens die Ergebnisse der Subgruppen herangezogen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich nur zum 2. Datenschnitt. Zu diesem Zeitpunkt lag in der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 das mediane Gesamt-</p>

Stellungnehmer: AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Cross-over einen Overall Survival Benefit überhaupt zu erzielen. Nichtsdestotrotz sind Vergleiche mit historischen Kollektiven in der Lage die eindrucksvolle Verbesserung im Gesamtüberleben dieser Patientengruppe zu zeigen. Beim Progressions-freien Überleben sind unter Afatinib in beiden Phase-III Studien die medianen PFS Ergebnisse hoch signifikant günstiger gewesen wie unter der Kombinations-Chemotherapie. Dies galt sowohl für die Ergebnisse im zentralen Review als auch im lokalen Review der RECIST-Befunde. Statistisch waren diese Befunde hoch signifikant und auch von dem Ausmaß her eindrucksvoll (praktisch fast eine Verdoppelung der medianen PFS-Dauer!). Die objektive Remissionsrate konnte diese Tendenz ebenfalls bestätigen. Wie schon bei den anderen EGF-R TKI konnte ebenfalls praktisch mehr als eine Verdoppelung der objektiven Remissionsraten unter Afatinib gegenüber konventioneller Chemotherapie beobachtet werden.</p>	<p>überleben im Interventionsarm bei 31,57 Monate versus 21,13 Monate im Kontrollarm (HR 0,55, 95 % KI [0,36; 0,85]; $p = 0,006$). In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. In der Subgruppe der anderen EGFR-Mutationen zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Afatinib (HR 3,08, 95 %KI [1,04; 9,15]; $p = 0,034$).</p> <p>Bei der Subgruppe der Patienten mit "anderen EGFR-Mutationen" handelt es sich um eine kleine Teilpopulation der Studie LUX-Lung 3 (26 Patienten im Interventionsarm und 11 Patienten im Kontrollarm) mit verschiedenen Typen von EGFR-Mutationen. Auch liegt bei einzelnen Mutationen eine Ungleichverteilung zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das Progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod, war der primäre Endpunkt der Studie.</p> <p>Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS (9. Februar 2012) betrug das mediane PFS in der Gesamtpopulation 11,1 Monate im Interventionsarm versus 6,9 Monate im Kontrollarm (HR = 0,58; 95 % KI [0,43; 0,78]; $p = 0,0004$). Es wurden Subgruppeneffekte in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus (Del19, L858R, andere Mutationen) beobachtet. In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 lag das mediane PFS im Interventionsarm bei 13,7 Monaten versus 5,55 Monaten im Kontrollarm (HR = 0,28, 95 % KI [0,18; 0,44]; $p < 0,0001$). In den Subgruppen der Patienten mit EGFR-Mutation L858R oder anderen EGFR-Mutationen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden</p>

Stellungnehmer: AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in der Studie bereits direkt mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-LC13 und QLQ-C30 erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>
<p>4.1.6 Endpunkt „Patient-reported outcomes“ (PRO´s)</p> <p>Für die Patienten mit Lungenkarzinomen haben die detaillierte Erfassung der Lebensqualität durch Tumor-bezogene Symptome eine hohe Relevanz. Diese sind in beiden Phase-III Studien sehr ausführlich und mit einer ausreichend günstigen Compliance vorgenommen worden. Bezogen auf die Studie bei kaukasischen Patienten (Lux-Lung-3) konnte eine signifikante Verbesserung der Symptome Dyspnoe, Husten, Schmerzen und Fatigue im Afatinib-Arm im Vergleich zur Kombinationschemotherapie nachgewiesen werden. Diese Parameter haben in Zusammenhang mit dem Benefit bei der Objektiven Responserate und der signifikanten Verlängerung des PFS dann eine entscheidend höhere Relevanz.</p>	<p>Symptomatik</p> <p>Die Symptomatik der Patienten wurde mit den Symptomskalen des lungenkrebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 sowie des onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Dabei wurden zwei Operationalisierungen verwendet: Verbesserung der Symptomatik (Verbesserung des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert) und Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert). Subgruppeneffekte nach EGFR-Mutationsstatus wurden für alle Endpunkte der Symptomskalen und für beide Operationalisierungen untersucht.</p> <p>In der Gesamtpopulation traten signifikante Unterschiede zugunsten von Afatinib bei folgenden Endpunkten auf: Dyspnoe, Husten, Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (Brust), Haarausfall, Fatigue, sowie Übelkeit und Erbrechen. Für die Endpunkte Dyspnoe und Fatigue zeigten sich zudem relevante Subgruppeneffekte nach EGFR-Mutationsstatus.</p> <p>Signifikante Unterschiede zuungunsten von Afatinib traten in der Gesamtpopulation für folgende Endpunkte auf: Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, Diarrhö. Subgruppen-effekte nach EGFR-Mutationsstatus lagen nicht vor.</p> <p>Bei der Bewertung der Ergebnisse zur Symptomatik ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p>

Stellungnehmer: AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lebensqualität</p> <p>Die Lebensqualität der Patienten wurde mit den Funktionskalen des onkolog-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben, unter Verwendung der Operationalisierungen Verbesserung der Symptomatik (Verbesserung des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert) und Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert). Subgruppeneffekte nach EGFR-Mutationsstatus wurden für alle Endpunkte der Funktionskalen und für beide Operationalisierungen untersucht.</p> <p>Für den Endpunkt Körperliche Funktion wurden für beide Operationalisierungen Unterschiede zugunsten von Afatinib beobachtet.</p> <p>In der Gesamtpopulation lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der körperlichen Funktion bei 24,3 % im Interventionsarm versus 11,2 % im Kontrollarm ($p = 0,009$). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktion lag bei 58,7 % im Interventionsarm versus 60,9 % im Kontrollarm und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 5,6 Monate im Interventionsarm versus 2,8 Monate im Kontrollarm ($p = 0,035$). Zudem zeigte sich ein Hinweis auf Subgruppeneffekte in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus (Interaktionstests: Verbesserung der Symptomatik: $p = 0,143$; Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik: $p = 0,006$). Für die Bewertung Zusatz-nutzens werden daher die Ergebnisse der Subgruppen herangezogen.</p> <p>In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der körperlichen Funktion bei 27,1 % im Interventionsarm versus 8,9 % im Kontrollarm ($p = 0,015$). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktion lag bei 50,4 % im Interventionsarm versus 68,4 % im Kontrollarm ($p < 0,001$). In den Subgruppen der Patienten mit EGFR-Mutation L858R oder anderen EGFR-Mutationen ergaben sich für den Endpunkt Körperliche Funktion keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die anderen Endpunkte zur Lebensqualität wurden keine statistisch signifi-</p>

Stellungnehmer: AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kanten Unterschiede in der Gesamtpopulation und auch keine relevanten Subgruppeneffekte beobachtet.</p> <p>Bei der Bewertung der Ergebnisse zur Lebensqualität ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der fehlenden Verblindung der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p>
<p>4.1.7. Endpunkt Nebenwirkungen</p> <p>Bezüglich der Nebenwirkungen unter Afatinib kann festgestellt werden, das Afatinib - wie Gefitinib und Erlotinib - die typischen Class-Effekte für EGF-R-wirksame Medikamente gezeigt hat. Hierzu gehören die Diarrhoe und der typische Hautausschlag („Rash“) sowie eine Mucositis. Allerdings waren die Nebenwirkungen im Afatinib-Arm im Vergleich zum konventionellen Chemotherapiearm nicht so schwerwiegend, das es unter Afatinib zu signifikant mehr Behandlungsabbrüchen gekommen ist. Dies ist ein guter Gradmesser für den Schweregrad und die klinische Relevanz der beobachteten Nebenwirkungen. Im Vergleich zu den bereits zugelassenen EGF-R Tyrosinkinaseinhibitoren sind in beiden prospektiv-randomisierten Phase-III Studien zumindestens keine neuen, unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet worden. Stellt man den Benefit bei ORR, PFS und PRO's den schwerwiegenden Nebenwirkungen gegenüber ist der Benefit für die Patienten unter Afatinib im Vergleich zu unter konventioneller Chemotherapie immer noch hoch relevant.</p>	<p>Den erwünschten Effekten von Afatinib stehen unerwünschte Ereignisse (UE) gegenüber. Ein Vergleich der Nebenwirkungen zwischen den Studienarmen wird jedoch durch deutliche Unterschiede in der Beobachtungsdauer erschwert. So betrug die mediane Behandlungszeit 336 Tage im Interventionsarm versus 105 Tage im Kontrollarm. Die Erhebung von Daten zu Nebenwirkungen erfolgte bis zu 28 Tage nach Behandlungsende. Daraus ergibt sich eine fast dreimal längere Beobachtungszeit im Interventionsarm verglichen mit dem Kontrollarm. In der Bewertung des G-BA werden daher keine quantitativen statistischen Analysen zum Vergleich der Ergebnisse in den beiden Studienarmen durchgeführt, sondern lediglich die jeweils beobachteten naiven Proportionen dargestellt. Aufgrund der bereits für die Gesamtpopulation bestehenden Unsicherheit der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wurden auch keine Subgruppenanalysen durchgeführt.</p> <p>Auf Basis der naiven Proportionen zeigten sich zwischen den Studienarmen keine bedeutsamen Unterschiede bei den Häufigkeiten der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, mindestens einem UE mit CTCAE-Schweregrad 3 oder 4, bzw. mindestens einem unerwünschten Ereignis, das zu einem Studienabbruch führt.</p> <p>Bei den häufigen schweren Nebenwirkungen (Nebenwirkungen mit CTCAE-Grad ≥ 3, die bei $\geq 5\%$ der Patienten mindestens eines Studienarms auftraten) zeigten sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschiedliche therapiespezifische Schwerpunkte im Nebenwirkungsprofil. Geringere Raten im Interventionsarm verglichen mit dem Kontrollarm lagen vor bei Fatigue (2,2 % versus 9,9 %), Neutropenie (0,9 % versus 16,2 %) und Leukopenie (0,4 % versus 8,1 %). Höhere Raten im Interventionsarm verglichen mit dem Kontroll-</p>

Stellungnehmer: AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>larm traten auf bei Diarrhö (14,8 % versus 1,8 %, Hautausschlag (13,1 % versus 0 %) und Nagelveränderung (11,4 % versus 0 %).</p> <p>In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ergibt sich im Hinblick auf die Bewertung des Zusatznutzens weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Afatinib.</p> <p>Bei der Bewertung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer sowie aus der fehlenden Verblindung der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p>
<p>4.2. Ohne zytostatische Vortherapie, ungünstiger AZ (ECOG 2,3)</p> <p>Bisher sind noch keine randomisierten Studien mit Afatinib bei Patienten mit nachgewiesener EGF-R Mutation und ungünstigem Allgemeinzustand (ECOG 2 und 3) in der Erstlinientherapie durchgeführt worden. Hier wäre einerseits ein Vergleich mit Erlotinib als Head-to-Head-Vergleich sinnvoll. Ob man hier als Vergleichsarm Best-supportive-Care wählt ist eher problematisch einzustufen. Angesichts der auch für andere EGF-R TKI beobachteten „Superresponse“ bei manchmal sehr ungünstigem PS (sogenannter „Lazarus-Response“) wird es ethisch schwierig hier BSC für Patienten mit EGF-R Mutation im Vergleichsarm festzulegen.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen ist:</p> <p>Noch nicht vorbehandelte Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gefitinib oder Erlotinib <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1: <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes ▪ Patienten mit ECOG-Performance-Status 2: <ul style="list-style-type: none"> - Gemcitabin. <p>Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gefitinib oder Erlotinib.
<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p>	<p>Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1:</p> <p>a) Patienten mit EGFR-Mutation Del19</p>

Stellungnehmer: AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unter Afatinib ist in beiden prospektiv randomisierten Phase-II Studien – Lux Lung 3 und Lux-Lung 6 – bei den Patienten mit aktivierender EGFR Mutation ein medianes PFS von über 13 Monaten erzielt worden. Diese Daten waren in beiden Studien signifikant günstiger wie die medianen PFS Ergebnisse der alleinigen Kombinationschemotherapiearme. Beide Studien konnten ebenfalls eine klinisch relevante (und statistisch signifikante) Verminderung der Tumor-bedingten Symptome in den Lebensqualitätsanalysen darstellen. In beiden Studien waren die relevanten Nebenwirkungen nicht so ausgeprägt, das es zu einer signifikanten höheren Rate an Therapieabbruchern im Vergleich zur Kombinationschemotherapie gekommen ist.</p> <p>Insgesamt sind diese Befunde zusammenzufassen <i>als ein erheblicher Zusatznutzen</i> für das Afatinib in der Erst-linien Therapie des EGFR mutierten Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Ein Vergleich gegenüber den bisher zugelassenen Substanzen Gefitinib und Erlotinib kann nur in den Head-to-Head Vergleichsstudien analysiert werden, die bereits fertig rekrutiert sind und deren Ergebnisse innerhalb den nächsten zwei Jahre aufgrund der notwendigen Nachbeobachtungszeit zu erwarten sind.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegt für Afatinib in der Patienten-gruppe mit EGFR-Mutation Del19 ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor. Die Einstufung des Ausmaßes als beträchtlich ergibt sich insbesondere aus der moderaten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Zudem liegen überwiegend positive Effekte bezogen auf die Symptomatik sowie ein positiver Effekt in Bezug auf die Lebensqualität (Endpunkt "Körperliche Funktion") vor. Eine Einstufung des Ausmaßes als erheblich ist nicht gerechtfertigt, auch da keine Heilung der Erkrankung, langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht wird.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird als Hinweis eingestuft. Hierbei wird zum einen dem geringen Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben Rechnung getragen, zum anderen aber auch das hohe Verzerrungspotential bei den Endpunkten zu Symptomatik und Nebenwirkungen sowie das Vorliegen von nur einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie berücksichtigt.</p> <p>b) Patienten mit EGFR-Mutation L858R</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegt für Afatinib in der Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R ein geringer Zusatznutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor. Die Einstufung des Ausmaßes als gering berücksichtigt, dass bei Abwägung der Effekte zur Symptomatik die positiven Effekte überwiegen, die vorliegenden Symptome jedoch nicht als schwerwiegend betrachtet werden. Zudem lagen keine Verlängerung des Gesamtüberlebens und keine Verbesserung der Lebensqualität vor.</p> <p>Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials bei den Endpunkten zur Symptomatik und zu den Nebenwirkungen wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p>c) Patienten mit anderen EGFR-Mutationen</p>

Stellungnehmer: AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegt für Afatinib in der Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen ein geringerer Nutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor. Diese Einstufung trägt der Verringerung des Gesamtüberlebens in der Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen Rechnung. Aufgrund der unterschiedlichen Mutationen innerhalb der Subgruppe ist nicht ausgeschlossen, dass für verschiedene einzelne Mutationen Ergebnisse mit unterschiedlicher Effektrichtung vorliegen können.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit wird als Hinweis eingestuft. Hierbei wird zum einen das geringe Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigt, zum anderen aber auch das Vorliegen von nur einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie.</p> <p>Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:</p> <p>Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:</p> <p>Für mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] M. Bos, J. Panse, Y. Ko, U. Gerigk, M. Scheffler, S. Schmitz, A. Hünerlitürkoglu, K. Kambartel, T. Brümmendorf, H. Schulz, W. Randerath, H. Schildhaus, J. Wolf, M. Serke, L. C. Heukamp, L. Nogová, R. Büttner, M. Gardizi, S. Merkelbach-Bruse, S. Krüger. Overall survival of ALK translocation - and of EGFR mutation positive NSCLC patients treated with and without personalized therapy. A retrospective analysis within the Network Genomic Medicine (ID 2916) WCLC 2013
- [2] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10): 947-57
- [3] Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S et al: Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin-paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011; 29(21): 2866-74
- [4] Han JY, Park K, Kim SW et al: First-SIGNAL: first-line single-agent Iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2012; 30(10): 1122-8
- [5] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362:2380-8
- [6] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al: Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:121-8
- [7] Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al: Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:239-46
- [8] Zhou C, Wu YL, Chen G et al: Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicenter, open-label, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011; 12:735-42
- [9] Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *JCO* 2013, July 1, 2013 as 10.1200/JCO.2012.44.2806
- [10] Yang J C-H, Hirsh V, Schuler M et al., Symptom Control and Quality of Life in LUX-Lung 3: A Phase III Study of Afatinib or Cisplatin/Pemetrexed in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *JCO* 2013 July 1, 2013 as 10.1200/JCO.2012.46.1764
- [11] Wu YL, Zhou C, Hu CP et al.: LUX Lung 6: A randomized open label, Phase III study of Afatinib versus Gemcitabine/Cisplatin as first line treatment for Asian patients with EGFR mutation positive advanced adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) May 2013 vol 31, Abstract 8016
- [12] Paz-Ares L, Soulières D, Melezínek I et al., Clinical outcomes in lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis: *J. Cell. Mol. Med.* 2010;14: 51-69
- [13] Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR et al: Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010 363(18):1727-33

- [14] Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL 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
- [15] Crinó L, Kim D, Riely GJ et al: Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 7514)
- [16] Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ et al: Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2011; 12(11):1004-12
- [17] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al: Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer (PROFILE 1007); *NEJM* 2013; DOI: 10.1056/NEJMoa121488
- [18] Davies KD, Le AT, Theodoro MF, et al.: Identifying and Targeting ROS1 Gene Fusions in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18(17): DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-0550
- [19] Bergethon K, Shaw AT, Ou S-HI et al., ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers. *J Clin Oncol* 2012; 30:863-870
- [20] Goeckjan G(1), Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, Blum T, Deppermann KM, Ficker JH, Freitag L, Lübke AS, Reinhold T, Späth-Schwalbe E, Ukena D, Wickert M, Wolf M, Andreas S, Auberger T, Baum RP, Baysal B, Beuth J, Bickeböller H, Böcking A, Bohle RM, Brüske I, Burghuber O, Dickgreber N, Diederich S, Dienemann H, Eberhardt W, Eggeling S, Fink T, Fischer B, Franke M, Friedel G, Gauler T, Gütz S, Hautmann H, Hellmann A, Hellwig D, Herth F, Heussel CP, Hilbe W, Hoffmeyer F, Horneber M, Huber RM, Hübner J, Kauczor HU, Kirchbacher K, Kirsten D, Kraus T, Lang SM, Martens U, Mohn-Staudner A, Müller KM, Müller-Nordhorn J, Nowak D, Ochmann U, Passlick B, Petersen I, Pirker R, Pokrajac B, Reck M, Riha S, Rube C, Schmittel A, Schönfeld N, Schütte W, Serke M, Stamatis G, Steingraber M, Steins M, Stoelben E, Swoboda L, Teschler H, Tessen HW, Weber M, Werner A, Wichmann HE, Irlinger Wimmer E, Witt C, Worth H; German Respiratory Society; German Cancer Society. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer. Interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society--abridged version]. *Pneumologie.* 2011 Aug;65(8):e51-75. doi: 10.1055/s-0030-1256562. Epub 2011 Aug 9.

5.10 Stellungnahme des vfa (Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.)

Datum	10. März 2014
Stellungnahme zu	Afatinib/Giotrif®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios. Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Am 17. Februar 2014 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Afatinib (Giotrif®) von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG bei Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosinkinase-Inhibitor (EGFR-TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen veröffentlicht. Der therapielinienabhängige Vergleich erfolgte zu:</p> <ul style="list-style-type: none">• Gefitinib oder Erlotinib bei nicht vorbehandelte Patienten oder• Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-PS 0/1 oder• Gemcitabin bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-PS 2 bzw.• Gefitinib oder Erlotinib bei mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelten Patienten <p>Hierbei kommt das IQWiG in seiner Gesamtschau zum Ergebnis, dass für Afatinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem</p>	<p>Die hier zusammengefassten Punkte werden jeweils in den folgenden Abschnitten einzeln adressiert.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ECOG-PS 0/1 im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed je nach Mutationsstatus und Alter ein unterschiedlicher Zusatznutzen zustande kommt:</p> <ul style="list-style-type: none">• bei EGFR-Mutation Del19 ein Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen• bei EGFR-Mutation L858R (Alter < 65) ein Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen, (Alter ≥ 65) ist der Zusatznutzen nicht belegt• bei anderen EGFR-Mutationen ein Hinweis auf geringeren Nutzen und <p>bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem ECOG-PS 2 im Vergleich zu Gemcitabin sowie bei mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelten Patienten im Vergleich zu Gefitinib oder Erlotinib ist kein Zusatznutzen belegt.</p> <p>In die Bewertung ist für die Subpopulation der Patienten mit einem ECOG-PS 0/1 die LUX-Lung 3 Studie eingegangen. Hierbei handelt es sich um eine noch laufende, multizentrische, offene aktiv kontrollierte Zulassungsstudie mit Cisplatin + Pemetrexed als Komparator in welcher TKI-naive erwachsene Patienten mit Adenokarzinom der Lunge des Stadiums IIIB oder IV mit aktivierenden EGFR-Mutationen in einem Randomisierungsverhältnis 2/1 (Effektor/Komparator) eingeschlossen wurden. Primärer Endpunkte der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), wobei auch das Gesamtüberleben, Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben wurden. Auf</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studienebene wurde vom IQWiG ein niedriges Verzerrungspotenzial konstatiert, auf Endpunktebene aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer (Afatinib-Arm median 336 Tage versus Cisplatin + Pemetrexed-Arm median 105 Tage) allerdings ein hohes Verzerrungspotenzial, weshalb die Wahrscheinlichkeit für alle Endpunkte außer der Mortalität auf einen Anhaltspunkt herabgestuft wurden.</p> <p>Endpunktbezogen zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation ($p < 0,05$) bei der Mortalität mit einem HR 0,55 [0,36; 0,85] für Del19 Mutationen und umgekehrten Effekten bei den anderen Mutationen. Für die anhand des E-ORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhobene Morbidität zeigten sich für Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Husten (beide Auswertungen), Fatigue und Haarausfall Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Afatinib, dagegen für Diarrhö, Mundschmerzen und Schluckbeschwerden Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen. Bei der anhand des EORTC QLQ-C30 erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität schloss das IQWiG aufgrund eines Hinweises auf Effektmodifikation durch das Alter ($p < 0,2$) auf unterschiedliche Zusatznutzenausprägungen, wobei ein ergebnisrelevanter (für die EGFR-Mutation Del19 war durch das Gesamtüberleben bereits ein erheblicher Zusatznutzen gegeben) positiver Effekt nur für < 65-Jährige Patienten mit einer EGFR-Mutation L858R gesehen wurde. Die EQ-5D und VAS Daten berücksichtigte das IQWiG nicht. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer konnten die Nebenwirkungen nur im Rahmen einer qualitativen Aussage auf Basis naiver Proportionen berück-</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sichtigt werden, ohne dass sich hierfür ein Vor- oder Nachteil von Afatinib gegenüber der ZVT zeigen konnte.</p> <p>Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2 und für Patienten mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten lagen keine Daten vor, weshalb hier der Zusatznutzen als nicht belegt gilt.</p> <p>Das IQWiG ignoriert die Endpunkte PFS und Tumoransprechen, weil diese mittels bildgebender Verfahren erhoben wurden und zweifelt somit ihre Validität an. Somit wird die Wertigkeit insbesondere von PFS nur an seinen Surrogateigenschaften und nicht als eigenständiger Endpunkt festgemacht. Ferner berücksichtigt das IQWiG die Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation der Patienten auf Basis eines Belegs des entsprechenden Interaktionstests, was nachvollziehbar erscheint, wendet aber dieses Vorgehen auch für das Alter bei der Lebensqualität an, wo nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt und macht somit den Zusatznutzen bei einer Subpopulation ohne ersichtlichen Grund streitig. Auch die Nichtberücksichtigung des EQ-5D aus vorge-schobenen Gründen (es lagen keine Ergebnisse für die einzelnen Skalen des Fragebogens vor), erschwert die Evidenzgenerierung für diesen Endpunkt. Abschließend sei angemerkt, dass das IQWiG im Rahmen seiner „Saldierungen“ zum Gesamtnutzen zwar negative Effekte dafür verwendet positive Effekte zu relativieren, nicht aber bei bereits positiven Effekten im Sinne einer „Aufsaldierung“ weitere positive Effekte aus anderen Endpunkten berücksichtigt.</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Georg Jacobs, Praxis für Onkologie und Klinikum Saarbrücken, Saarbrücken) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	
<p>2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>PFS & Tumoransprechen</p> <p>Der primäre Endpunkt der LUX-Lung 3 Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Ein weiterer in der Studie erhobener Endpunkt war das Tumoransprechen. Beide Endpunkte werden</p>	<p>Das Progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod, war der primäre Endpunkt der Studie.</p> <p>Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS (9. Februar 2012) betrug das me-diane PFS in der Gesamtpopulation 11,1 Monate im Interventionsarm versus 6,9 Monate im Kontrollarm (HR = 0,58; 95 % KI [0,43; 0,78]; p = 0,0004). Es wurden Subgruppeneffekte in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus (Del19, L858R,</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vom IQWiG ignorierte, weil diese mittels bildgebender Verfahren erhoben wurden und somit durch das IQWiG deren Validität angezweifelt wird. Nach Auffassung des vfa wird hierdurch die Wertigkeit insbesondere von PFS nur an seinen Surrogat-eigenschaften und nicht als eigenständiger Endpunkt festge-macht. Die Wertigkeit des PFS als eigenständiger, nicht nur in-termediärer Endpunkt ist hinlänglich in der internationalen Litera-tur beschrieben und auch von den Zulassungsbehörden aner-kannt. Die bildgebende Diagnostik als Operationalisierung für den Fortschritt der Tumorerkrankung in der Lunge stellt auch eine Ba-sis für Entscheidungen weiterer Therapielinien und ist somit in der Versorgungsrealität höchst relevant. Die durch das IQWiG per-manent in Abrede gestellte Validität bildgebender Verfahren als progressdefinierende diagnostische Definitionen mit eigener Wer-tigkeit für den Endpunkt PFS im Sinne eines eigenständigen Mor-biditätsendpunktes wird der Schwere und den Folgen dieser Krankheitsbilder nicht gerecht.</p>	<p>andere Mutationen) beobachtet. In der Subgruppe der Patien-ten mit EGFR-Mutation Del19 lag das mediane PFS im Interventions-arm bei 13,7 Monaten versus 5,55 Monaten im Kontrollarm (HR = 0,28, 95 % KI [0,18; 0,44]; $p < 0,0001$). In den Subgruppen der Patienten mit EGFR-Mutation L858R oder anderen EGFR-Mutationen zeigten sich keine statistisch signifi-kanten Unter-schiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären End-punkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumor-bedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogenen Lebensqualität wer-den in der Studie bereits direkt mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-LC13 und QLQ-C30 erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditäts-komponente "Krankheitsprogressi-on" nicht symptombezogen, sondern aus-schließlich mittels bild-gebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unter-schiedliche Auffassungen inner-halb des G-BA. Die Gesamtaus-sage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verzerrungspotenzial</p> <p>Das IQWiG leitet in seiner Betrachtung der LUX-Lung 3 Studie mit Ausnahme der Mortalität aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen dem Afatinib-Arm und dem Cisplatin + Pemetrexed-Arm ein hohes Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse ab (Afatinib-Arm median 336 Tage versus Cisplatin + Pemetrexed-Arm median 105 Tage) und sieht vorab nur maximal Anhaltspunkte für diese Endpunkte. Der vfa kann dieser Logik nicht unwidersprochen folgen, ist die verkürzte Behandlungsdauer des neuen Arzneimittels aufgrund der geringeren Expositionsdauer und der damit einhergehenden geringeren Toxizität eher als Vorteil für das zu bewertende Arzneimittel zu sehen. Sicherlich ergeben sich hierdurch methodische Schwierigkeiten bei der Gegenüberstellung der erzielten Effekte zwischen Effektor und zweckmäßiger Vergleichstherapie, diese sollten aber nicht per se zu Lasten des Effektors ausgelegt werden, da die Therapiedauer schon aus ethischen Gründen nicht willkürlich strukturidentisch erfolgen kann, um die zeitliche Inbalance auszumerzen.</p>	<p>Bei der Bewertung der Ergebnisse zu Symptomatik und Lebensqualität ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p> <p>Auch bei der Bewertung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer sowie aus der fehlenden Verblindung der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p> <p>Patienten mit EGFR-Mutation Del19:</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird als Hinweis eingestuft. Hierbei wird zum einen dem geringen Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben Rechnung getragen, zum anderen aber auch das hohe Verzerrungspotential bei den Endpunkten zu Symptomatik und Nebenwirkungen sowie das Vorliegen von nur einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie berücksichtigt.</p> <p>Patienten mit EGFR-Mutation L858R:</p> <p>Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials bei den Endpunkten zur Symptomatik und zu den Nebenwirkungen wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p>Patienten mit anderen EGFR-Mutationen:</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit wird als Hinweis eingestuft. Hierbei wird</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Effektmodifikation</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation der Patienten auf Basis eines Belegs ($p < 0,05$) des entsprechenden Interaktionstests (je nach Datenschnitt $p = 0,033$ bzw. $0,002$) beispielsweise für die Mortalität, was nach Auffassung des vfa methodisch zumindest nachvollziehbar erscheint. Es wendet aber dieses Vorgehen auch für das Alter beispielsweise bei der Lebensqualität oder Morbiditätsendpunkten aus den Symptom- und Funktionsskalen der eingesetzten Fragebögen an, wo nur ein Hinweis ($p < 0,2$) auf eine Effektmodifikation vorliegt (das IQWiG leitet hierbei einen Hinweis für eine Effektmodifikation auf Basis der entsprechenden Interaktionstest ab, wenn für Morbiditätsendpunkte ein p-Wert $p < 0,05$ und der zweite p-Wert $p < 0,2$ liegen, bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität reicht bereits ein $p < 0,2$ aus) und macht somit den Zusatznutzen bei einer Subpopulation ohne ersichtlichen Grund streitig, da bereits aufgrund des Verzerrungspotenzials für die Gesamtstudienpopulation nach seiner Auffassung nur ein Anhaltspunkt vorliegt und ergo dieser bei Hinweis auf Effektmodifikation weiter herabgestuft wird, nämlich dazu, dass ein Zusatznutzen für diese Subgruppen nicht belegt ist. Diesem Vorgehen kann der vfa nicht folgen, da es eine zweite Hürde darstellt, die den Zusatznutzen in Abrede stellt und zwar</p>	<p>zum einen das geringe Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigt, zum anderen aber auch das Vorliegen von nur einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie.</p> <p>Im Beschluss des G-BA erfolgt für noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für a) Patienten mit EGFR-Mutation Del19, b) Patienten mit EGFR-Mutation L858R und c) Patienten mit anderen EGFR-Mutationen.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit in einigen Fällen mehrschichtiger Effektmodifikation (Mutationsstatus & Alter beispielsweise) aufgrund eines Hinweises für eine Interaktion. Dies gestaltet das Verfahren hyperkonservativ und nicht zielführend, da eigentlich Hinweise auf Effektmodifikation ohne Effekturnkehr zu schwach sein sollten, um daraus weitere Konsequenzen für die Unsicherheit herzuleiten, insbesondere wenn solche Subpopulationen über mehrschichtige bzw. überkreuzte Effektmodifikationen identifiziert werden. Die Problematik des multiplen Testens sollte auch hier nicht außer Acht gelassen werden.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D & VAS</p> <p>Das IQWiG merkt in seiner Bewertung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität an, dass für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D keine Ergebnisse für die einzelnen Skalen des Fragebogens vorlagen und weiter, dass die VAS-Daten nicht herangezogen wurden, da zu diesen vom Hersteller keine Subgruppenergebnisse vorgelegt wurden, obwohl sich bei der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 relevante Effektmodifikationen zeigten. Dazu bezieht der vfa folgende Position: (i) der EQ-5D liefert als indirektes Erhebungsinstrument der so genannten präferenzbasierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität Nutzwerte (englisch utilities), deren theoretische Fundierung nicht auf eine psychometrische Herleitung fußt, sondern im Rahmen der Erwartungsnutzentheorie von von Neumann und Morgenstern 1947 angesiedelt ist. Die Entwickler des EQ-5D ermöglichen als rein deskriptiven Schritt zwar neben der Angabe der ermittelten Nutzwerte</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde auch mit dem generischen Fragebogen EQ-5D erhoben. Allerdings wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Ergebnisse für die einzelnen Skalen des Fragebogens vorgelegt. Zudem wurden für die Ergebnisse zur VAS (visuelle Analogskala zur Bewertung des Gesundheitszustands) keine Subgruppenanalysen vorgelegt, obwohl die Ergebnisse des onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 relevante Effektmodifikationen zeigten. Die Daten zum EQ-5D werden daher in der Bewertung des G-BA nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auch eine fakultative Darstellung der einzelnen Skalenergebnisse, diese besitzt aber überhaupt keinen Einfluss auf die generierten Nutzwerte, da sie rein deskriptiv erfolgt und auch nur fakultativ vorgesehen ist. Es entsteht somit auch keine Berichtspflicht der einzelnen Skalenergebnisse für die Anwender, was sich auch durch einen kurzen Überblick über die international veröffentlichten QALY-Studien verifizieren lässt. Eine Operationalisierung der Skalen des EQ-5D im Sinne psychometrischer Informationsgewinnung läuft der Anwendung dieses Instrumentes eindeutig zuwider. Ferner sind die Ausprägungen der Dimensionen auch nicht mit Likertskalen oder sonstigen Skalen aus bekannten psychometrisch fundierten Lebensqualitätserhebungsinstrumenten zu verwechseln, die in Abhängigkeit vom Skalenniveau durch entsprechende Items Aussagen mit psychometrischer Verwertbarkeit liefern. Die Forderung des IQWiG, Ergebnisse für die einzelnen Skalen des Fragebogens vorzulegen, läuft somit vollends ins Leere. Da das IQWiG in seinen Methodenpapieren zur Lebensqualität auf Basis von QALYs Bezug nimmt, ist die oben genannte Forderung darüber hinaus äußerst befremdlich und führt zu einer ausgeprägten Dissonanz und Inkongruenz im Vorgehen. Bereits in zwei vorangegangenen Bewertungen des IQWiG (Dabrafenib und Regorafenib) wurde nach Auffassung des vfa fälschlicherweise lapidar angemerkt, dass der Summenscore aus dem EQ-5D nur als „Nutzwert“ und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden kann. In den darauffolgenden Anhörungen stellte sich heraus, dass hiermit die indirekte Erhebung über einen gesellschaftlichen Tarif gemeint war, was eine von mehreren zur</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verfügung stehenden Erhebungsmethoden von Nutzwerten anbelangt. Der vfa stellt fest, dass Nutzwerte eindeutig Nutzenparameter darstellen und dass ihre Wertigkeit in Abhängigkeit vom Erhebungsverfahren unterschiedlich ausfallen kann (direkte Erhebung mittels Standard Gamble oder Time-Trade-Off versus indirekte Erhebung mittels EQ-5D, HUI, QWB, SF-6D). Er verweist hinsichtlich der Verwertbarkeit von Nutzwerten auf die IQWiG eigenen Methodenpapiere und schlägt dem Institut vor, den Informationsaustausch diesbezüglich zwischen seinen unterschiedlichen Ressorts zu intensivieren, da eine ressortabhängige und inkonsistente Interpretation nicht zielführend ist und von den forschenden Arzneimittelherstellern aufgrund der damit einhergehenden reduzierten Planungssicherheit für ihre Studien nicht unkommentiert hingenommen werden kann.</p> <p>Morbiditätsendpunkte & Gesundheitsbezogene Lebensqualität und ihre inferenzstatistischen Schwellenwerte für relative Effektmaße</p> <p>Im Abschnitt 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens und spezifisch in Tabelle 21 wird am Beispiel der beiden eingesetzten Instrumente zur Verbesserung bzw. Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 ersichtlich, dass das Vorgehen des IQWiG bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens selektiv erfolgt. Für das Symptom Dyspnoe kommt das IQWiG mutationsspezifisch in Abhängigkeit von dem eingesetzten Instrument (onkologisch generischer EORTC QLQ-C30 versus lungenkrebspezifischer QLQ-LC13) zu unterschiedlichen Ergebnissen (QLQ-C30: RR: 0,59</p>	<p>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)</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[0,41; <u>0,855</u>], 45,6 % vs. 27,1 %, p = 0,005 versus QLQ-LC13: RR: 0,51 [0,34; <u>0,78</u>], 42,6 % vs. 21,9 %, p = 0,002), was das IQWiG zu einer Aussage führt, dass ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome vorliegt. Der vfa kann dieser Zuordnung nicht folgen, ist selbst nach dem IQWiG-eigenem auf das obere Konfidenzintervall basierendem Zusatznutzenklassierungsvorgehen beim spezifischeren QLQ-LC13 der inferenzstatistische Schwellenwert (0,80) mit 0,78 für einen beträchtlichen Zusatznutzen nicht überschritten. Eine Rationale wieso auf den generischeren QLQ-C30 abgestellt wird (mit 0,855 wird der Schwellenwert von 0,80 hier überschritten) bleibt das IQWiG vollends schuldig. Dies auch in Anbetracht der Tatsache, dass spezifischer ausgerichtete Erhebungsinstrumente (hier QLQ-LC13) für die Symptomlast und gesundheitsbezogene Lebensqualität diese besser im Vergleich zu generischeren abbilden. Nach Auffassung des vfa wäre in diesem Beispiel und bei ähnlich gelagerten Fällen durchaus auch von einem beträchtlichen Zusatznutzen auszugehen. Weiter gilt es anzumerken, dass die Zuordnung einzelner, aus den EORTC QLQ-C30 bzw. QLQ-LC13 herausgebrochener Morbiditätspunkte in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome willkürlich erfolgt, während für die Lebensqualität aus just denselben Instrumenten die Endpunktkategorie Lebensqualität hinsichtlich ihrer inferenzstatistischen Schwellenwerte gleichgesetzt wird mit der Endpunktkategorie schwerwiegende bzw. schwere Symptome. Es stellt sich der Eindruck nach Auffassung</p>	<p>bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden (Version 4.1 vom 28.01.2013 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln) wurde in der Nutzenbewertung von Afatinib nicht abgestellt.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des vfa ein, dass der Lebensqualität ein höhere Wert als der Summe ihrer aus diesen Instrumenten abgeleiteten Einzelbestandteile beigemessen wird, was wiederum nicht hinreichend durch das IQWiG begründet wird.</p> <p>Doppelte Hürde klinisch relevantes Respondermaß und inferenzstatistische Schwellen</p> <p>Im Abschnitt 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens und spezifisch in Tabelle 21 wird am Beispiel der Verbesserung der Schmerzen in Arm bzw. Schulter ersichtlich, dass das IQWiG in seinem Vorgehen bei der Zusatznutzenklassierung eine in den internationalen Methoden der EBM untypische doppelte Hürde ins Leben gerufen hat, die weder zielführend noch theoretisch fundiert ist. Mit einem auf Basis einer vordefinierten Response und somit klinisch relevanten und statistisch signifikanten Ergebnis von RR: 0,59 [0,37; 0,93], 30,3 % vs. 17,8 %, $p = 0,022$ ist die Zuordnung des Ausmaßes als nicht belegter Zusatznutzen auf Basis eine inferenzstatistischen Schwellenwertes für das obere Konfidenzintervall von $> 0,90$ nach Auffassung des vfa nicht nachvollziehbar. Bei gewährleisteter klinischer Relevanz durch vordefinierte Responderkriterien und statistisch signifikanten Ergebnissen kann der Zusatznutzen zwangsläufig nicht in dieser Kategorie gelangen. Das IQWiG Vorgehen stellt eine doppelte Hürde dar, die keinen Sinn macht und ist definitiv abzulehnen. Das Vorgehen des IQWiG ist aus Sicht des vfa darüber hinaus zu beanstanden, weil es den eigenen Institutsmethoden, so wie sie in der Version 4.1 festgehalten werden, widerspricht. Es kann kaum zielführend sein, wie bereits weiter oben angeris-</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sen, auf ein bestehendes Relevanzkriterium des als Respondermaß definierten Effektes (Schmerzen) ein weiteres Relevanzkriterium, nämlich das des oberen Konfidenzintervalls für die Zusatznutzenkategorie gering ($K_{lo}=0,9$) aufzustülpen, was einer Doppelung der Relevanzkriterien gleichkommt und somit auch erkenntnistheoretisch weder als sinnvoll noch als zielführend anerkannt werden kann, ist ja durch das Erreichen des Responsekriteriums bereits die Relevanzschwelle für den entsprechenden Endpunkt (hier verbesserung der Schmerzen) erreicht worden. Diese auf Basis eines willkürlich konstruierten Zusatznutzenklassifikationsalgorithmus im Nachgang in Frage zu stellen, widerspricht im Übrigen auch den Standards der evidenzbasierten Medizin, die bereits durch das Erreichen des Responderkriteriums erschöpfend erfüllt werden.</p>	
<p>3.1.3 Prävalenz und Inzidenz</p> <p>Nach Auffassung des IQWiG nimmt der Hersteller bei der Patientengruppe mit Chemotherapie-Vorbehandlung eine weitere Differenzierung vor (Patienten mit Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie), bei welcher der Zeitraum zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation, in dem ein Patient eine oder mehrere Therapie(n) konsekutiv durchlaufen kann, nicht hinreichend berücksichtigt sei. Das IQWiG leitet nach eigener Aussage die Anteilswerte nicht mit dem Mittelwert sondern mit dem Minimum und Maximum der jeweils herangezogenen Quellen ab. Die Berechnung schließe außerdem die Annahme ein, dass alle inzidenten Fälle eines Jahres eine Erstlinientherapie erhalten und sich alle anderen Patienten –</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die in der Dossierbewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>errechnet aus der Differenz der 5-Jahresprävalenz und der Inzidenz – in einer Folgetherapie befinden. Ausgangswerte hierfür sind laut IQWiG die vom RKI und GEKID prognostizierten Werte für das Jahr 2012.</p> <p>Nach Auffassung des vfa hat der Hersteller basierend auf dem RKI Bericht die Inzidenz und Sterberate zu Recht berechnet. Zur Errechnung der altersstratifizierten Neuerkrankungsrate für die Gesamtzahl der Neuerkrankungen wurden die rohen Altersdaten mit der Europa Standardbevölkerung multipliziert, summiert und durch den Stand der Gesamtbevölkerung dividiert. Analog wurde bei den Sterberaten verfahren. Zur Berechnung der Inzidenz wurde die Inzidenzrate fortgeschrieben (ab 2008; RKI Bericht 2000-2008) durch Trendanalyse mit konstanten altersspezifischen Inzidenzraten und entsprechender prognostizierter deutscher Gesamtbevölkerung. Die Hochrechnung der Prävalenz erfolgte dann durch die Multiplikation $\text{Inzidenz} \times 5 \times \text{Überlebensrate}$. Letztere wurde aus den RKI Daten für 2012 berechnet, da diese nicht angegeben war. Da wie weiter oben angegeben, für die Kalkulation der fortgeschrittenen Inzidenzrate eine Trendanalyse mit konstanten altersspezifischen Inzidenzraten und entsprechender prognostizierter deutscher Gesamtbevölkerung eingesetzt wurde, also ein dynamisches Vorgehen gewählt wurde, kann der vfa den Verlautbarungen des IQWiG, dass alle inzidenten Fälle eines Jahres eine Erstlinientherapie erhalten und sich alle anderen Patienten – errechnet aus der Differenz der 5-Jahresprävalenz und der Inzidenz – in einer Folgetherapie befinden, nicht folgen. Wäre ein statischer Ansatz angewandt worden, könnte man diesem Argu-</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ment noch als – wenn auch krude – Näherung für die Realität Glauben schenken. Dass aber bei sich zeitlich ändernder Inzidenz (Trendanalyse) die inzidenten Fälle innerhalb eines Jahres mit der Annahme einer Erstlinientherapie gleichgesetzt werden, verkennt die Situation des Überhangs begonnener Erstlinieninterventionen im vorherigen Jahr, die sich beispielsweise aufgrund von weiteren Therapiezyklen in das Folgejahr übertragen und wegen der dynamischen Trendanalyse eben wiederum durch die im Bezugsjahr begonnenen und auf das Folgejahr übertragenen Erstlinientherapie nicht ausgeglichen werden. Das IQWiG müsste nach Auffassung des vfa hierfür einen entsprechenden Korrekturfaktor vorsehen, sonst ist die Annahme, dass nur in einem Bezugsjahr inzidente Fälle Erstlinieninterventionen darstellen nicht aufrecht zu halten bzw. durch den Überhang der im Vorjahr begonnenen und nicht durch im Folgejahr des Bezugsjahres ebenfalls weiterreichende Erstlinieninterventionen ausgeglichene inzidente Fälle das Ergebnis verzerrt. Der Verzerrungsgrad hängt hierbei von der entsprechend dynamisierten Trendanalyse ab.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.11 Stellungnahme der Merck Serono GmbH

Datum	10.03.2014
Stellungnahme zu	Afatinib (GIOTRIF®)
Stellungnahme von	Merck Serono GmbH, Darmstadt

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 13.02.2014 wurde der IQWiG-Bericht Nr. 206 publiziert, der den Zusatznutzen des Wirkstoffs Aftinib (Giotrif®) bei EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasierten nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen bewertet.</p> <p>Merck Serono entwickelt gegenwärtig mehrere Wirkstoffe in dieser Indikation. Merck Serono nimmt hiermit als pharmazeutischer Unternehmer Stellung zum Bericht Nr. 206.</p>	
<p>Die Nutzenbewertung von Afatinib beruht auf einer noch nicht abgeschlossenen, offenen, kontrollierten randomisierten (2:1), Studie (LUX-Lung3), in der ein direkter Vergleich von Afatinib mit Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed über max. 6 Zyklen à 21 Tagen) erfolgt. Die Behandlung mit Afatinib wurde bis zum Eintreten einer Progression fortgesetzt.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ethnie und EGFR-Mutation (Del19, L858R oder andere).</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Als sekundäre Endpunkte der Studie waren definiert, Gesamtüberleben, objektive Ansprechrate, Symptomatik, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.</p> <p>In die Studie wurden 345 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Lungenkarzinom (Stadium IIIb/IV) mit ECOG 0/1 ein-</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in der Studie bereits direkt mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-LC13 und QLQ-C30 erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geschlossen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung lagen zwei Datenschnitte vor.</p> <p>Beim ersten Datenschnitt betrug das PFS 11,4 Monate für die mit Afatinib behandelten Patienten und 6,9 Monate für die mit Chemotherapie behandelten Patienten($p = 0,0004$).</p> <p>Die Auswertung des Gesamtüberlebens erfolgt, wenn ca. 209 Todesfälle erfolgt sind. Bei den durchgeführten Datenschnitten waren diese Ereignisse noch nicht erreicht.</p> <p>Der primäre Endpunkt PFS sowie die Ansprechrate werden in der Nutzenbewertung nicht herangezogen, obwohl gerade ein progressionsfreies Überleben für diese Patienten in der palliativen Situation essentiell ist.</p>	
<p>Die Behandlungsdauer mit Afatinib betrug im Median 11.0 Monate (16 Zyklen). Mit Chemotherapie war die Behandlungsdauer auf 6 Zyklen à 21 Tage begrenzt. Dies ergibt sich aus der Zulassungsstudie von Pemetrexed in der palliativen, medikamentösen Erstlinientherapie (Scagliotti et al. 2008). Somit ist sie zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Studie LUX-Lung3 deutlich unterschiedlich. Hierin sieht das IQWiG ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.</p> <p>Auch in den Leitlinien wird eine Begrenzung der Kombinationstherapie 4 – 6 Zyklen empfohlen. Zum Zeitpunkt der Erstellung der S3-Leitlinie (und des Beginns der Studie LUX-Lung3) gab es keine konsistenten</p>	<p>Bei der Bewertung der Ergebnisse zu Symptomatik und Lebensqualität ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p> <p>Auch bei der Bewertung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer sowie aus der fehlenden Verblindung der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p> <p>Patienten mit EGFR-Mutation Del19:</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird als Hinweis eingestuft. Hierbei wird zum einen dem geringen Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben Rechnung getragen, zum anderen aber auch</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daten hinsichtlich einer Erhaltungstherapie.</p>	<p>das hohe Verzerrungspotential bei den Endpunkten zu Symptomatik und Nebenwirkungen sowie das Vorliegen von nur einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie berücksichtigt.</p> <p>Patienten mit EGFR-Mutation L858R: Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials bei den Endpunkten zur Symptomatik und zu den Nebenwirkungen wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p>Patienten mit anderen EGFR-Mutationen: Die Wahrscheinlichkeit wird als Hinweis eingestuft. Hierbei wird zum einen das geringe Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigt, zum anderen aber auch das Vorliegen von nur einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie.</p>
<p>Endpunkt AE:</p> <p>Aufgrund der durchschnittlich längeren Beobachtungsdauer in der Interventionsgruppe besteht für AEs eine höhere Chance aufzutreten als in der Kontrollgruppe. Zur Korrektur sind daher besondere statistische Verfahren erforderlich.</p> <p>Zur Darstellung der Nebenwirkungen berechnet der pharmazeutische Unternehmer die Inzidenzdichteverhältnisse. Dies wird vom IQWiG als nicht adäquat bewertet.</p> <p>Gerade die Inzidenzdichteverhältnisse werden zur Normierung für das Auftreten von AEs bei unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen verwendet. Hierdurch ergibt sich eine geringere Einschätzung des Verzerrungspotenzials.</p> <p>Insgesamt ist bei Anwendung von Inzidenzdichtenverhältnisse für den</p>	<p>Ein Vergleich der Nebenwirkungen zwischen den Studienarmen wird durch deutliche Unterschiede in der Beobachtungsdauer erschwert. So betrug die mediane Behandlungszeit 336 Tage im Interventionsarm versus 105 Tage im Kontrollarm. Die Erhebung von Daten zu Nebenwirkungen erfolgte bis zu 28 Tage nach Behandlungsende. Daraus ergibt sich eine fast dreimal längere Beobachtungszeit im Interventionsarm verglichen mit dem Kontrollarm. In der Bewertung des G-BA werden daher keine quantitativen statistischen Analysen zum Vergleich der Ergebnisse in den beiden Studienarmen durchgeführt, sondern lediglich die jeweils beobachteten naiven Proportionen dargestellt. Aufgrund der bereits für die Gesamtpopulation bestehenden Unsicherheit der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wurden auch keine Subgruppenanalysen durchgeführt.</p> <p>Auf Basis der naiven Proportionen zeigten sich zwischen den Studienarmen keine bedeutsamen Unterschiede bei den Häufigkeiten der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, mindestens einem UE mit CTCAE-Schweregrad 3 oder 4, bzw. mindestens einem unerwünschten Ereignis, das zu einem Studienabbruch führt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleich von UE Raten das Verzerrungspotential für alle operationalisierten Parameter zur Verträglichkeit als niedrig anzusehen.</p>	<p>Bei den häufigen schweren Nebenwirkungen (Nebenwirkungen mit CTCAE-Grad ≥ 3, die bei ≥ 5 % der Patienten mindestens eines Studienarms auftraten) zeigten sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschiedliche therapiespezifische Schwerpunkte im Nebenwirkungsprofil. Geringere Raten im Interventionsarm verglichen mit dem Kontrollarm lagen vor bei Fatigue (2,2 % versus 9,9 %), Neutropenie (0,9 % versus 16,2 %) und Leukopenie (0,4 % versus 8,1 %). Höhere Raten im Interventionsarm verglichen mit dem Kontrollarm traten auf bei Diarrhö (14,8 % versus 1,8 %, Hautausschlag (13,1 % versus 0 %) und Nagelveränderung (11,4 % versus 0 %).</p> <p>In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ergibt sich im Hinblick auf die Bewertung des Zusatznutzens weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Afatinib.</p> <p>Bei der Bewertung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer sowie aus der fehlenden Verblindung der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p>
<p>Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität:</p> <p>In der Studie LUX-Lung3 wurden zur Beschreibung der Lebensqualität sowohl der EORTC-QLQ-C30 als auch der EQ-5D verwendet.</p> <p>In der Dossierbewertung wird nur der EORTC-QLQ-C30 berücksichtigt. Somit finden wertvolle Informationen aus dem EQ-5D zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Berücksichtigung.</p>	<p>EORTC QLQ-C30</p> <p>Die Lebensqualität der Patienten wurde mit den Funktionskalen des onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben, unter Verwendung der Operationalisierungen Verbesserung der Symptomatik (Verbesserung des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert) und Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert). Subgruppeneffekte nach EGFR-Mutationsstatus wurden für alle Endpunkte der Funktionskalen und für beide Operationalisierungen untersucht.</p> <p>Für den Endpunkt Körperliche Funktion wurden für beide Operationalisierungen Unterschiede zugunsten von Afatinib beobachtet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtpopulation lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der körperlichen Funktion bei 24,3 % im Interventionsarm versus 11,2 % im Kontrollarm ($p = 0,009$). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktion lag bei 58,7 % im Interventionsarm versus 60,9 % im Kontrollarm und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 5,6 Monate im Interventionsarm versus 2,8 Monate im Kontrollarm ($p = 0,035$). Zudem zeigte sich ein Hinweis auf Subgruppeneffekte in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus (Interaktionstests: Verbesserung der Symptomatik: $p = 0,143$; Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik: $p = 0,006$). Für die Bewertung Zusatz-nutzens werden daher die Ergebnisse der Subgruppen herangezogen.</p> <p>In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der körperlichen Funktion bei 27,1 % im Interventionsarm versus 8,9 % im Kontrollarm ($p = 0,015$). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktion lag bei 50,4 % im Interventionsarm versus 68,4 % im Kontrollarm ($p < 0,001$). In den Subgruppen der Patienten mit EGFR-Mutation L858R oder anderen EGFR-Mutationen ergaben sich für den Endpunkt Körperliche Funktion keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die anderen Endpunkte zur Lebensqualität wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Gesamtpopulation und auch keine relevanten Subgruppeneffekte beobachtet.</p> <p>Bei der Bewertung der Ergebnisse zur Lebensqualität ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der fehlenden Verblindung der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p> <p>EQ-5D</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde auch mit dem generischen Fragebogen EQ-5D erhoben. Allerdings wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Ergebnisse für die einzelnen Skalen des Fra-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gebogens vorgelegt. Zudem wurden für die Ergebnisse zur VAS (visuelle Analogskala zur Bewertung des Gesundheitszustands) keine Subgruppenanalysen vorgelegt, obwohl die Ergebnisse des onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 relevante Effektmodifikationen zeigten. Die Daten zum EQ-5D werden daher in der Bewertung des G-BA nicht herangezogen.</p>
<p>„zweckmäßigen Vergleichstherapie“</p> <p>Afatinib als Monotherapie wurde u.a. basierend auf dieser auch in die Nutzenbewertung eingehenden Studie LUX-Lung3 zugelassen für die Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.</p> <p>Die Zulassung bezieht sich somit auf alle Stadien des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit EGFR-Mutationen.</p> <p>Für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert der G-BA nun Subgruppen, basierend auf einer Vorbehandlung mit Chemotherapie sowie des Funktionsstatus ECOG 0/1 bzw. 2.</p> <p>In der Nutzenbewertung werden noch weitere Subgruppen betrachtet, die jedoch mit weniger als 30 Patienten pro Gruppe besetzt sind. Hieraus ergeben sich sehr breite Konfidenzintervalle mit stark eingeschränkter Aussagefähigkeit</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen ist:</p> <p>Noch nicht vorbehandelte Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gefitinib oder Erlotinib <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1: <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes ▪ Patienten mit ECOG-Performance-Status 2: <ul style="list-style-type: none"> - Gemcitabin. <p>Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gefitinib oder Erlotinib. <p>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 Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO:</p> <p>zu 1. Im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Bevacizumab, Carboplatin, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin.</p> <p>zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom grundsätzlich die operative Resektion (bei primärer/sekundärer Operabilität) und die Strahlentherapie (einschließlich Protonentherapie) in Betracht.</p> <p>zu 3. Im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neu-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>en Wirkstoffen nach nach §35a SGB V - Crizotinib, 2. Mai 2013.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 9: Off-Label-Use vom 21. November 2006: Off-Label-Indikationserweiterung für Carboplatin zur Kombinationstherapie des NSCLC. - Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem NSCLC der UICC Stadien I-III vom 21. Oktober 2010: Aussetzung der Beschlussfassung im Rahmen der Methodenbewertung bis zum 31. Dezember 2015. - Abschlussbericht Protonentherapie beim NSCLC, Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung), 13. Januar 2011. <p>zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt symptomorientiert palliativ sowie in Abhängigkeit von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorphistologie, EGFR-Status und Therapiewunsch des Patienten. Tumore mit aktivierenden Mutationen des EGFR weisen in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie auf und sind in der Regel ALK-negativ.</p> <p>Auf Basis des Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz aus Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie bei EGFR-TKI-naiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen die TKI Gefitinib oder Erlotinib in Betracht. Daneben stellt für noch nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 und 1 eine Cisplatin-basierte Kombinationstherapie eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Hier ist auf Grundlage der Evidenz von einer vergleichbaren Wirksamkeit der als Kombinationspartner in Betracht kommenden Drittgenerations-zytostatika auszugehen. Hinsichtlich der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wirkstoffspezifischen Unterschiede im Toxizitätsprofil der verschiedenen Cisplatin-basierten Kombinationstherapien sind patientenindividuelle Kriterien für die Therapieentscheidung ausschlaggebend. Für noch nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2 wird auf Basis der vorliegenden Evidenz, neben den bereits erwähnten TKI, auch eine Monotherapie mit Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.</p> <p>Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Im Beschluss des G-BA erfolgt für noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für a) Patienten mit EGFR-Mutation Del19, b) Patienten mit EGFR-Mutation L858R und c) Patienten mit anderen EGFR-Mutationen</p>
<p>Einbindung medizinisch-fachlicher Berater und Patientenvertreter:</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung werden ein medizinisch-fachlichen Berater (Dr. Jacobs, Saarbrücken) zu den Themenbereichen von</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewer-</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitsbild, Therapiezielen und Versorgungsalltag sowie therapeutischem Bedarf befragt. Diese Fragen und Antworten sind entscheidend für die Nutzenbewertung und sollten im Sinne der Transparenz ebenfalls öffentlich gemacht werden und eine entsprechende Diskussion ermöglichen. Auch ist die Repräsentativität der Antworten bei der Fokussierung des Inputs auf nur einen Berater zu hinterfragen. Hier wäre eine Befragung im Sinne eines DELPHI-Panels bzw. die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften anzuregen.</p> <p>In diesem Verfahren liegen keine Antworten von Patientenvertreter/Patientenorganisation vor. Hierzu gibt es keine weiteren Informationen in der Dossierbewertung.</p>	<p>tung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>Fazit:</p> <p>Die Studienplanung erfolgte entsprechend den aktuellen S3-Leitlinien bzw. der Zulassungsstudie der Vergleichstherapie. Dies sollte bei der Bewertung der unterschiedlichen Behandlungsintervalle Berücksichtigung finden.</p> <p>Der Input von Patientenvertretern sowie von medizinisch-fachlichen Beratern sollte über eine repräsentative Erhebung gewonnen werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Scagliotti G, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemo-therapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; L 26: 3542-51.
2. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig(NSCLC). [Zugriff: 10.03.2014] <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* 2010; 64: Supplement 2: e1–e164

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Afatinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. März 2014
von 11.32 Uhr bis 13.04 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Drechsler
Herr Dr. Pfannkuche
Herr Dr. Voß
Herr Dr. Lechner

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Frau Reim

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pierre Fabre Pharma GmbH:**

Frau Pfeiffer
Herr Dr. Neckermann

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Plesnila-Frank
Frau Dr. Mala

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

Herr Dr. Brück
Herr Borchardt-Wagner

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

Frau Dr. Roske
Herr Dr. Flückiger

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO):**

Herr Dr. Sebastian

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.32 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Guten Morgen! Herzlich willkommen zu unserer Anhörung im schriftlichen Stellungnahmeverfahren der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Ausgangspunkt für unsere heutige mündliche Anhörung ist ein Dossierbericht des IQWiG vom 13. Februar 2014 mit einem sehr differenziertem Beurteilungs- und Bewertungsspektrum. Das reicht von einem Hinweis auf einen „erheblichen Zusatznutzen“ über Anhaltspunkte und Hinweise für „geringen Zusatznutzen“ bis „Zusatznutzen nicht belegt in verschiedenen Patientengruppen“. Wir sollten heute über diese Dossierbewertung des IQWiG auf der Basis der von Ihnen vorgelegten schriftlichen Stellungnahme diskutieren.

Mir wären zwei Punkte ganz wichtig, über die wir sprechen sollten. Zum einen ist dies die Fragestellung, ob und in welchem Umfang es hier adäquat ist, Subgruppen in der Art und Weise zu bilden, wie es das IQWiG mit einer gewissen Filigranität getan hat. Dann sollten wir noch einmal über die Altersgrenze 65 sprechen und selbstverständlich über alles, was Ihnen darüber hinaus noch am Herzen liegt.

Ich weise Sie – Sie sind alle Profis – gleichwohl vorsorglich darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen. Deshalb habe ich die herzliche Bitte, Ihren Namen, Ihre Firma oder Ihre Institution zu benennen, wenn Sie das Wort ergreifen.

Ich begrüße zu unserer heutigen Anhörung – das muss ich für das stenografische Protokoll tun – zunächst Frau Dr. Drechsler, Herrn Dr. Pfannkuche, Herrn Dr. Voß und Herrn Dr. Lechner von Boehringer, Frau Reim von Medac, Frau Pfeiffer und Herrn Dr. Neckermann von Pierre Fabre Pharma GmbH, Frau Plesnila-Frank und Frau Dr. Mala von Bristol-Myers Squibb, Herrn Dr. Brück und Herrn Borchardt-Wagner von Lilly Deutschland, Frau Dr. Roske und Herrn Dr. Flückiger von Roche, Herrn Prof. Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie – bekannt aus vielen Anhörungen –, Herrn Sebastian von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie sowie Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Rasch – die waren eben auch schon da – für den vfa.

Mein Vorschlag wäre es, dass Boehringer jetzt kurz einleitend vorträgt. Wie gesagt, die Stellungnahme haben wir gelesen. Sie können die aus Ihrer Sicht wichtigen Punkte adressieren, damit wir dann auf dieser Basis diskutieren können. – Wer möchte es machen? – Herr Pfannkuche, bitte schön.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Vielen Dank für die einführenden Worte und die, wie immer bei Ihnen in Ihrem Haus, nette Begrüßung. Bevor ich anfangen möchte, möchte ich kurz meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen, die mich heute begleiten. Frau Drechsler ist bei uns im Marktzugang, Gesundheitsökonomie verantwortlich für den Bereich Onkologie und damit auch für das Frühbewertungsdossier, Herr Lechner ist bei uns auf globaler Ebene im Bereich Medizin verantwortlich für Afatinib, daneben haben wir noch Herrn Voß, er ist der verantwortliche Projektstatistiker für das Afatinib-Frühbewertungsdossier.

Was können wir sagen? Boehringer Ingelheim hat vor mehr als zwanzig Jahren angefangen, seine Forschung im Bereich Onkologie zu starten. Wir freuen uns, dass wir heute den ersten Wirkstoff dieser Pipeline, Afatinib mit dem Handelsnamen Giotrif, hier diskutieren und gemeinsam näher beleuchten können, was die wissenschaftliche Datenlage angeht. Der Wirkstoff ist mittlerweile von der EMA und der FDA zugelassen worden. Er wird eingesetzt zur Monothe-

rapie bei nicht kleinzelligem Lungenkarzinom, wenn vorher keine EGFR–Thyrosinkinase-Inhibitor-Therapie stattgefunden hat, bei Patienten mit einem metastasierten oder fortgeschrittenen Lungenkarzinom mit einer aktivierenden Mutation des EGFR-Rezeptors.

Wir sehen den Zusatznutzen auf verschiedenen Ebenen. Zum einen sagen wir, wir haben mit der LUX-Lung-3-Studie sehr positive Ergebnisse gezeigt, was das Gesamtüberleben für die Patienten betrifft, die eine Del-19-Mutation haben. Dort konnten wir einen Überlebensvorteil von über zehn Monaten zeigen, was eine bislang noch nicht dagewesene Verbesserung der Lebensqualität in dieser Therapielinie ist. Weder eine Chemotherapie noch eine Thyrosinkinase-Inhibitor-Therapie konnte dies bislang zeigen. Daneben haben wir auch bei der Gesamtpopulation zeigen können, dass das Fortschreiten der Erkrankung um über vier Monate verlängert werden kann bzw. bei Patienten mit häufigen Mutationen um über sieben Monate. Wir konnten auch zeigen – ich denke, das ist hier besonders –, dass es auch zu einer Symptomverbesserung kommt, das sowohl hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung als auch der Zeit bis zur Verbesserung von Symptomen, und gleichzeitig können wir im Hinblick auf die Lebensqualität zeigen, dass es zu einer Verbesserung der körperlichen Funktion kommt. Das heißt zum Beispiel schwere Einkaufstaschen tragen, längere Gehwege hinter sich bringen, da kommt es zu Verbesserungen. Gleichzeitig können wir auch zeigen, dass es bei den Thyrosinkinase-Inhibitor-spezifischen Nebenwirkungen zu einer Ausprägung kommt, die handhabbar ist. Sprich: Diarrhö als Beispiel kann therapiert werden und hat keinen Einfluss auf die Lebensqualität an dieser Stelle.

Wenn wir uns die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ansehen, § 3 Abs. 2 – ich zitiere jetzt auch nicht weiter; ich denke, sie ist allen im Raum bekannt –, können wir sagen, dass wir alle die Kriterien, die dort genannt sind, mit dem Präparat Giotrif, Afatinib, erfüllen. Was wir an dieser Stelle gern festhalten wollen, ist, dass wir insgesamt den Zusatznutzen für alle im Dossier dargelegten Patientengruppen sehen. Hier haben wir einen kleinen Unterschied zum IQWiG, über dessen Bericht wir uns im ersten Augenblick gefreut haben, das den Zusatznutzen genau wie wir in wesentlichen Aspekten gesehen hat. In ein paar Punkten haben wir aber Unterschiede, und die wollen wir heute mit Ihnen gerne diskutieren. Im Wesentlichen sind es aus unserer Sicht vier zentrale Punkte.

Zum einen wäre das die Frage: Welchen Stellenwert hat die zweite Studie, die LUX-Lung-6-Studie, bei der Bewertung des Zusatznutzens? Die zweite Frage wäre: Welchen Stellenwert haben die Symptome bei der Bewertung des Zusatznutzens? Beides wären Punkte, auf die Herr Lechner, wenn Sie erlauben, gleich näher eingehen würde. Der dritte Punkt, der für uns sehr wichtig wäre, wäre die Frage, die auch Sie eben schon angesprochen haben, Herr Vorsitzender, die Frage des Alterssplits. Dazu wird Herr Voß noch etwas sagen. Der letzte Punkt, der uns sehr am Herzen liegt, ist das Thema: Wie kann eine Saldierung des Zusatznutzens stattfinden, sprich: Wie kann man die Endpunkte gewichten? Wir haben im Hinblick darauf gearbeitet und eine Patientenpräferenzstudie durchgeführt, wozu wir auch noch mehr sagen können. Das wird Frau Drechsler übernehmen.

Ich wäre an dieser Stelle mit der kurzen Einführung fertig, und wenn Sie erlauben, würde ich gerne an Herrn Lechner übergeben, der zu den ersten beiden Punkten noch mehr sagen kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Bitte schön, Herr Lechner.

Herr Dr. Lechner (Boehringer): Ich möchte zusätzlich zu der Einführung meines Kollegen ausführen, warum wir denken, dass die LUX-Lung-6-Studie einbezogen werden sollte. Wir

bitten Sie auch, diese zu berücksichtigen. Wir finden, dass einfach in einer solchen frühen Phase der Bewertung eines Arzneimittels nach der Markteinführung jede verfügbare Evidenz herangezogen werden sollte, um die Aussagesicherheit, die Effektmodifikation, aber auch die Nebenwirkungen zu beurteilen. Wir haben zwischen diesen beiden Studien auch eine sehr hohe Konsistenz in den Effekten gesehen und bitten Sie darum, diese Studie zu berücksichtigen.

Ein wichtiges Anliegen sind uns auch die krankheitsbedingten Symptome. Da wir wissen, dass in dieser Palliativsituation die Vermeidung, Reduktion und Verzögerung dieser krankheitsbedingten Symptome – wir sprechen hier hauptsächlich von Husten, von Atemnot, sogenannter Dyspnoe, und Schmerzen in der Brust – für diese Patienten sehr belastend sind und natürlich auch auf die allgemeine Lebensqualität dieser Patienten sehr starken Einfluss haben, glauben wir, dass eine Verbesserung und Verzögerung dieser Symptome wichtig ist.

Bevor ich, wenn ich darf, an meinen Kollegen Herrn Voß übergebe, um über die Alterssubgruppen zu reden, möchte ich sagen: Aus medizinischer Sicht sind wir primär der Meinung, dass mehr der Allgemeinzustand und der ECOG-Performance-Standard der Patienten zählt, nicht das biologische Alter.

Herr Hecken, wenn Sie erlauben, würde ich an meinen Kollegen Herrn Voß übergeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Voß.

Herr Dr. Voß (Boehringer): Wie Sie in der Bewertung des IQWiG wahrscheinlich gelesen haben, sieht das IQWiG bei einzelnen Endpunkten – das sind hier Rollenfunktion, körperliche Funktion und Husten – eine bessere Wirksamkeit bei jüngeren Patienten. Die Frage ist nun: Ist das ein realer Effekt, oder ist das eher ein statistisches Zufallsergebnis? Wir haben diese Bedenken ernst genommen und es uns genauer angeschaut und auch Methoden verwendet, die die EMA in ihrer Guideline für Subgruppenanalysen empfiehlt.

Zuerst haben wir in der LUX-Lung-3-Studie den primären Endpunkt PFS und auch das Gesamtüberleben angeschaut. Hier sieht man keinerlei Effekte des Alters auf diese Endpunkte. Genauso sieht man bei pharmakokinetischen Parametern keinen Effekt des Alters. Aus dieser Sicht sehen wir keine Hinweise, dass Afatinib bei jüngeren und älteren Patienten unterschiedlich wirkt.

Nun haben wir für unser Frühbewertungsdossier für Symptome und Lebensqualität umfangreiche Subgruppenanalysen geliefert. Bei einer solch großen Anzahl von Analysen ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass man zufällig Subgruppeneffekte sieht, die aber nicht real sind. Wir haben also die LUX-Lung-6-Studie verwendet, um zu schauen, ob sich diese Effekte dort wiederholen. Wiederholen sich die Effekte dort, ist ein realer Effekt sehr wahrscheinlich, wiederholen sich die Effekte jedoch nicht, muss man wahrscheinlich von einem Zufallsbefund ausgehen. Wenn man sich die Ergebnisse zu den drei Endpunkten körperliche Funktion, Husten und Rollenfunktion in der LUX-Lung-6-Studie anschaut, sieht man keinerlei Effekte des Alters. Hier wirkt Afatinib bei jüngeren und älteren Patienten gleichmäßig gut. Also gibt es hier keine Hinweise auf eine schlechtere Wirksamkeit bei älteren Patienten. Wir haben dann noch eine zweite Analyse durchgeführt. Wir haben den Alterstrennwert von 65 Jahren variiert und bei 60 und 70 Jahren angesetzt, um zu schauen, ob man hier konsistente Effekte des Alters sieht. Auch diese sieht man nicht.

Deshalb sind wir in der Gesamtschau der Ergebnisse der Meinung, dass das Zufallsbefunde sind und Afatinib bei jüngeren und älteren Patienten gleichmäßig gut wirkt.

Vielen Dank. Wenn Sie erlauben, würde ich an meine Kollegin Frau Drechsler weitergeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne. Bitte schön, Frau Dr. Drechsler.

Frau Dr. Drechsler (Boehringer): Wir haben uns bei der Dossiererstellung recht früh gefragt: Welche Endpunkte sind für den Patienten wichtig, und vor allem, wie gewichtet der Patient die Endpunkte? Aus diesem Grund haben wir gemeinsam mit Professor Mühlbacher eine Patientenpräferenzstudie bei Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom durchgeführt. Es handelt sich hierbei um ein Discrete-Choice-Experiment. Herr Mühlbacher ist, glaube ich, in Deutschland der Experte für Discrete-Choice-Experimente. Dieses Experiment haben wir nach dem aktuellsten Stand der internationalen Wissenschaft durchgeführt. Die Methode der Discrete Choice wird auch seit Jahren im Gesundheitswesen anerkannt und findet unter anderem auch im Methodenpapier des IQWiG eine Benennung.

Mit 211 Patienten handelt es sich in dieser Indikation bis dato um die größte Patientenpräferenzstudie, die durchgeführt worden ist. Als Ergebnis erhält man eine Rangfolge an Therapieeigenschaften, die für den Patienten wichtig sind. Konkret hatten wir hier an erster Stelle für den Patienten die Lungenkrebssymptome Atemnot, Husten, Schmerz sowie das progressionsfreie Überleben, gefolgt von Übelkeit und Erbrechen, geringere Relevanz schrieben die Patienten dem Hautausschlag, dem Durchfall sowie Müdigkeit und Mattheit zu. Aus unserer Sicht können diese Ergebnisse benutzt werden, um den Zusatznutzen zu saldieren. Das heißt, Eigenschaften, die vom Patienten höher gewichtet werden, könnten auch beim Zusatznutzen höher gewichtet werden, und Eigenschaften, die ein geringeres Gewicht erhalten, wären weniger zu gewichten.

Das heißt in unserem Fall, wenn man sich die Effekte von Afatinib anschaut: Wir haben positive und gleichgerichtete Effekte für die Gesamtpopulation bei Atemnot, Husten, Schmerz sowie PFS. Damit haben wir die Eigenschaften auch in der Studie bewiesen, die dem Patienten am wichtigsten sind.

Weitere positive Effekte haben wir, wie wir schon erläutert haben, auch bei der Lebensqualität, der körperlichen Funktion, bei Müdigkeit, Mattheit, Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen und bei den Patienten mit Deletion 19 noch zusätzlich ein Gesamtüberleben von fast elf Monaten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Pfannkuche, machen Sie weiter?

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Ich denke, wir haben jetzt einen kurzen Durchritt durch die vier Themen, die uns sehr wichtig sind, gegeben. Ich würde an dieser Stelle gern in die Diskussion einsteigen und dann auf Ihre Fragen weiter antworten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann fange ich sofort mit einer Frage an Professor Wörmann, vielleicht auch an Herrn Dr. Sebastian an. Das IQWiG hat die LUX-Lung-6-Studie ausgeschlossen und nicht in die Bewertung einbezogen, denn die Grundaussage des IQWiG war, die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht nicht der Fachinformation, ist nicht fachinformationsgerecht, und insofern kann hier keine belastbare und verwertbare Evidenz generiert werden. Der pharmazeutische Unternehmer argumentiert dagegen und sagt, das hier eingesetzte Dosierschema entspricht der Versorgungsrealität und ist darüber hinaus eben auch von europäischen Zulassungsbehörden als adäquat adressiert und beschrieben worden. Das ist natürlich ein ganz wichtiger Punkt, den wir in unsere Erwägungen einbeziehen müssen. Herr Wörmann, können Sie mir da aus meiner Not helfen und vielleicht zwei, drei Takte dazu sagen? Dass von der Fachinformation andere Dosierungen vorgegeben

sind, ist klar. Aber wie sieht die Versorgungsrealität aus, und wie sieht es im europäischen Kontext aus?

Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht zu drei Punkten etwas sagen. Wenn Sie sie vorschlagen, nehme ich die drei Punkte auf. Das erste ist: Cisplatin-Pemetrexed würden wir als Standard in Deutschland sehen und nicht Cisplatin-Gemcitabin.

Der zweite Punkt: Die Dosierung bei Gemcitabin ist in Deutschland 1.250 mg und in der Studie 1.000 mg. Jetzt kann man lange diskutieren, ob das einen großen Unterschied macht. Aber es macht einen Unterschied, was zum Beispiel Nebenwirkungen angeht. Deswegen denken wir nicht, dass es ein perfekter Match ist. Es passt eben nicht genau. Es passt so ein bisschen das, was wir schon öfter diskutiert haben. Wenn man in einer Studie den Vergleichsarm ein bisschen schlechter macht, dann kann dadurch der Verumarm, der neue Arm, gerade die Stufe zur nächsten Signifikanz überschreiten oder hier vielleicht sogar von „beträchtlich“ auf „erheblich“. Da reicht ganz wenig, um das zu tun. Es ist für uns grundsätzlich ein kleines Problem in randomisierten Studien, dass wir denken, der Vergleichsarm muss absolut optimal sein und auf keinen Fall ein Geschmäcke kriegen, dass der Vergleichsarm ein bisschen suboptimal ist. Ich glaube nicht, dass dadurch das Gesamtergebnis beeinträchtigt ist, aber in Nuancen schon. Möglicherweise wäre hier genau erreicht, dass durch die strikte Operationalisierung mit Grenzen gerade die nächste Stufe überschritten worden ist. Dieser Eindruck ist ein bisschen dabei.

Der dritte Punkt ist ein übergeordneter Punkt. Die Vergleichsstudie ist nur in Asien, in drei Ländern, durchgeführt worden, in sicher hochversierten Zentren. Es gibt eine große Diskussion, ob eine pharmakokinetisch identische Übertragung von asiatischen zu europäischen Patienten möglich ist. Vielleicht geht das. Trotzdem sehen wir in der vorherigen Studie – wir haben das in der Stellungnahme aufgeführt – ziemliche Unterschiede zwischen nur in Asien und nur bei uns durchgeführten Studien. Es kann sein, dass das nicht in der Pharmakokinetik der Substanz liegt, sondern daran, dass die molekularen Grundlagen etwas anders sind. Wir sehen aus der Subgruppenanalyse auch, dass die molekularen Untergruppen etwas anders ansprechen. Deswegen glauben wir nicht, dass das perfekt übertragbar ist. Wir finden, es ist eine Bestätigung des Ergebnisses, wir finden aber nicht, dass man das als Vergleichstherapie so eins zu eins übernehmen kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Pfannkuche dazu.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Ganz kurz zur LUX-Lung-6-Studie noch einen wichtigen Punkt. Wenn man sich die Dosierung anschaut: Ja, sie entspricht nicht genau der Fachinformation. Wir sehen jetzt: Wenn wir uns die Wirksamkeit anschauen, so könnte das eine Verbesserung zugunsten von Afatinib bedeuten, wenn wir uns die Nebenwirkungen anschauen, so könnte es eher zu einer Verzerrung zuungunsten von Afatinib kommen. Deswegen ist unsere Position an dieser Stelle, dass man die LUX-Lung-6-Studie für spezifische Aspekte berücksichtigen sollte. Das Erste wäre zur Beurteilung von Effektmodifikationen, das Zweite wäre zur Beurteilung der Aussagesicherheit, und das Dritte wäre zur Beurteilung der Nebenwirkungen, da eben zwei Studien vorliegen, was zu einem solch frühen Zeitpunkt auch nicht unbedingt immer der Fall ist.

Das zweite Thema, das eben angeklungen ist, ist die Ethnie. Auch dazu würden wir gerne noch etwas sagen. Da kann sowohl der Herr Lechner als auch Herr Voß noch mehr dazu sagen, wie unsere Einschätzung hier ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte, sofort dazu.

Herr Dr. Lechner (Boehringer): Bezüglich der Ethnien: Ausschlaggebend für uns und unseren Standpunkt ist, dass in diesem Krankheitsbild, also in dem EGFR-Mutation-positiven Lungenkrebs, primär die Mutation der Treiber ist, dass hier also die Tumorbio­logie eine Rolle spielt. Es wurde angesprochen, dass durchaus eventuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Mutationssubgruppen bestehen, dass die Ethnie hier aber eine untergeordnete Rolle spielt. Es stimmt zwar, dass in asiatischen Populationen, also an asiatischen Patienten, eine höhere Prävalenz der EGFR-Mutationen vorliegt. Wir haben aber keine Hinweise, dass hier Unterschiede in der Tumorbio­logie bestehen. Daher glauben wir, dass es durchaus vergleichbar ist. Dies wäre jetzt mein Hauptpunkt zur ethnischen Unterteilung. Auch in unseren Analysen haben wir keine Unterschiede gesehen, als wir uns den Studienausgang in Bezug auf die Ethnie angesehen haben. Mein Kollege kann hierzu vielleicht noch weiter ausführen.

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

Herr Dr. Voß (Boehringer): Wir haben für das Frühbewertungsdossier umfangreiche Daten auch zu der Lebensqualität und den Symptomen geliefert und haben immer auch die Ethnie als Subgruppe analysiert und haben da wirklich eine große Zahl von Analysen gemacht. Da sieht man eigentlich so gut wie keine Hinweise, dass die Ethnie hier eine Rolle spielt. Der Vorteil unserer Studie ist, dass wir hier sowohl Kaukasier als auch Asiaten haben und das eben analysieren können. Wenn man sich die Bewertung des IQWiG ansieht, so stellt man fest, das IQWiG hat auch keine Hinweise bezüglich der Ethnie gesehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Sebastian.

Herr Dr. Sebastian (AIO): Ich wollte auf die Dosierung des Cisplatin-Gemcitabin eingehen. Ich halte das Cisplatin-Gemcitabin für eine durchaus gängige und im klinischen Alltag benutzte Kombination. Wir hatten uns gewundert, dass wegen dieser sogenannten Unterdosierung diese Studie nicht zur Bewertung herangezogen wurde. Es ist richtig, die meisten Studien und auch die Zulassungen sind mit 1.200 und 1.250 mg/m² gemacht worden. Man muss sich die Studien dann aber ansehen. Eine der letzten großen Studien ist die AVAPERL-Studie. Da haben wir Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen in dem Chemotherapiearm von über 20 Prozent. Dabei muss man sich schon fragen, ob er das dann eine adäquate Therapie in der palliativen Therapiesituation ist. Klar, 1.000 mg sind möglicherweise etwas unterdosiert oder am unteren Ende dosiert. Wir kennen es mit anderen Kombinationen auch. Bei Caroplatin-Paclitaxel variiert die Dosis von 175 bis 225 mg. Ich glaube, Ähnliches kann man für diese Dosis annehmen. Es ist im niedrigen, aber noch wirklich wirksamen und üblichen Bereich. Deswegen hätten wir gar kein Problem, diese Studie als „zur Bewertung heranzuziehen“ zu bewerten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sebastian. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte zwei Punkte in Zusammenhang bringen. Das sind die LUX-Lung-6-Studie und das Thema Effektmodifikationen. Ich denke, die Zulassung hat schon einen hohen Stellenwert. Ich würde das auch nicht zu niedrig hängen. Die Zulassung hat eine andere Dosierung. Es wäre Ihnen möglich gewesen, eine Studie mit einer adäquaten Dosierung durchzuführen, dann eben nicht in Asien, sondern in Europa. Das haben Sie einfach nicht gemacht. Deswegen muss man sich fragen, ob diese Studie, die eben in Asien mit einer dort gültigen Zulassung durchgeführt worden ist – das mag so sein, aber hier geht es nicht um Pa-

tienten in China, sondern um Patienten in Deutschland –, eine angemessene Studie für die Beantwortung der Fragestellung ist.

Wenn Sie sagen, dass Sie bestimmte Dinge in die eine oder andere Richtung verzerrt haben, so muss man sich natürlich fragen, ob man diese Studie überhaupt für Effektmodifikationen gebrauchen kann. Denn sie überdecken möglicherweise Effektmodifikationen dadurch, dass sie Verzerrungen in bestimmten Endpunkten haben. Das heißt, Sie können an dieser Stelle die Studie dann auch nicht verwenden, um von Konsistenz oder Nichtkonsistenz von Effektmodifikationen zu sprechen. Das funktioniert schlicht und einfach nicht. Diese Studie beantwortet einfach erst einmal eine ganz andere Fragestellung als die andere Studie. Manchmal haben Sie Konsistenz, manchmal haben Sie keine Konsistenz in den Ergebnissen. Sie sagen zum Beispiel, bei Overall Survival haben Sie Konsistenz, das werten Sie dann, bei Effektmodifikationen haben Sie keine Konsistenz, das werten Sie dann nicht. Aber beides kann schlicht und einfach Zufall sein.

Sie können, weil Sie mit dieser Studie eine ganz andere Fragestellung beurteilen, nicht beurteilen, ob das konsistent oder nicht konsistent an dieser Stelle ist.

Zum Thema Effektmodifikation. Herr Hecken, Sie hatten es mit diffiziler Beurteilung eingeleitet. Völlig richtig. Wir haben das, was der Hersteller sowohl in der Studie als auch im Dossier gemacht hat, sehr stark eingedampft, weil das in der Umfänglichkeit, wie es vorher war, sowohl in der Studie angelegt als auch im Dossier, praktisch nicht mehr interpretierbar war. Wir sind auch hier, glaube ich, an der Grenze der Interpretierbarkeit. Das war eine ziemlich große Herausforderung. Wir haben nur Dinge interpretiert, die über mehrere Endpunkte konsistent in eine Richtung eine Effektmodifikation gezeigt haben. Wir haben keinerlei Effektmodifikation in das Gesamtergebnis übernommen, wo wir einmal nur ein Ergebnis in einem Endpunkt hatten. Das heißt, wir haben durchaus Konsistenz, nämlich innerhalb der Studien über Endpunkte. Darüber muss man sich bewusst sein. Das ist erst einmal eine Darstellung der Ergebnisse. Was der G-BA dann in seinem Beschluss macht, ist eine zweite Fragestellung. Aber es ist zunächst einmal der Ausgangspunkt.

An dieser Stelle ist ganz wesentlich und ganz führend natürlich die Effektmodifikation in dem Mutationsstatus. Diese Effektmodifikation findet übrigens nicht nur beim Overall Survival statt, sondern sie findet auch genau in der gleichen Richtung im PFS statt. Das heißt, in Ihrer Stellungnahme sagen Sie als Hersteller: Na ja, wenn man jetzt jedes Mal die Gesamtstudie anschaut, dann haben wir einen guten Overall Survival, und eigentlich muss man sich das insgesamt auch bei der Mutation anschauen und mit dem Overall Survival vorsichtig sein, und eigentlich haben wir einen nicht so quantifizierbaren Zusatznutzen in diesem Bereich. Sie haben auch beim PFS eine starke Effektmodifikation, und auch dort zuungunsten des PFS, der kleinen Gruppe mit den seltenen Mutationen. Das heißt, man hat auch hier konsistente Ergebnisse, die zum Nachteil dieser Gruppe sind. Man muss sich bei der Behandlung der Patienten – darum geht es ja, das ist das Primäre – darüber bewusst sein: Diese Studie zeigt ein schlechteres Ergebnis als die verfügbare Therapie für Patienten mit diesen Mutationen. Man muss sich, glaube ich, sehr bewusst sein, ob man dann sagt: Für diese Patienten hat diese Therapie einen Zusatznutzen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Als nächster Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich habe zwei Fragen. Die erste Frage betrifft die Aussage von Herrn Pfannkuche, dass die LUX-Lung-6-Studie unterstützend herangezogen werden soll, um praktisch Effekte der LUX-Lung-3-Studie zu bestätigen. Gerade zwischen LUX-Lung-3 und LUX-Lung-6

ist im Nebenwirkungsprofil, zum Beispiel bei Diarrhö, ein deutlicher Unterschied herausgekommen, den manche vielleicht auf die Ethnie zurückführen. Ich glaube, wir können es nicht beweisen, weil es zwei verschiedene Studien sind, aber letztlich haben wir bei der LUX-Lung-6-Studie 100 Prozent Asiaten oder Chinesen und in der LUX-Lung-3-Studie eben nur 75 Prozent, aber einen deutlichen Unterschied in der Diarrhö-Häufigkeit. Von daher frage ich mich, ob man wirklich generell Nebenwirkungen vergleichbar machen kann, wenn man schon isoliert in einem typischen Nebenwirkungsprofil der TKI einen solchen Unterschied in den beiden Populationen hat.

Eine zweite Anmerkung bezieht sich auf die Äußerung von Herrn Sebastian. Ich denke, grundsätzlich ist die Dosierung schon relevant für eine Vergleichstherapie. Auch bei Afatinib gibt es eine Anfangsdosierung, und es kann herunterdosiert werden. Es ist bei ganz vielen Chemotherapien bei anderen Indikationen so, dass man natürlich irgendwo mit einer Standarddosierung anfängt, einige vertragen sie, bekommen die optimale Dosierung, wirksamkeitsbezogen, und dann herunterdosieren muss. Es ist in Fachinformationen immer so festgehalten. Aber Standard sollte sein, die empfohlene Startdosis zu nehmen, auch wenn man dann zügig herunterdosieren muss.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mayer. – Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich widerspreche Herrn Sebastian nicht, dass Gemcitabin grundsätzlich eine Alternative ist. Aber in den Leitlinien ist Pemetrexed an erster Stelle festgelegt worden. Insofern gibt es auch einen Grund, dass man nicht Cisplatin und irgendetwas in der in Europa durchgeführten Studie hat und man es sich aussuchen kann. Vielmehr ist Pemetrexed festgesetzt worden.

Ich will nicht zu dogmatisch darin sein, aber es gibt schon einen Grund, diese Dosis erst einmal so zu wählen. Es geht, glaube ich, überhaupt nicht darum, zu sagen, dass Afatinib in der LUX-Lung-Studie, die in Asien durchgeführt wurde, nicht wirkt. Es ist eine schöne Bestätigung, dass ein großer und dramatischer Effekt dabei herauskommt. Aber wenn es jetzt darum geht, um 0,1 oder 0,2 Grenzen zu berechnen, dann macht eine potentiell etwas schlechtere Vergleichstherapie einen potentiell großen Unterschied aus. Es wäre ganz schwierig, das allein als Grundlage zu nehmen. Das trifft, glaube ich, nicht nur diese, sondern auch andere Bewertungsverfahren.

Jetzt beantworte ich eine Frage, die gleich auch Herr Pfannkuche beantworten muss. Es kann sein, dass in anderen Ethnien die Diarrhö anders ausgeprägt ist. Ich glaube eher, dass es wirklich daran liegt, dass in der Zulassungsstudie extrem viele Zentren dabei waren, die nicht ganz so versiert waren, Diarrhö zu managen. Wenn wir denken, dass es ein Substanzklasseneffekt ist, den wir auch von Gefinitib und Erlotinib kennen, dann liegt die hier erreichte Diarrhö-Rate unter Afatinib schon deutlich höher. Ich würde eher denken, das ist eine Sache der mangelnden Erfahrung mit der Substanz. Wenn man es frühzeitig managt, wird eine Diarrhö Grad 3 und 4 nicht mehr erreicht.

Da die asiatische Studie, die LUX-Lung-6-Studie, nur in Asien mit viel weniger Zentren durchgeführt wurde, ist da viel mehr Erfahrung im einzelnen Zentrum mit dieser Nebenwirkung vorhanden gewesen. Ich kann nur spekulieren, dass es so ist. Aber es fällt schon heraus, dass beim Substanzklasseneffekt die Diarrhö in der europäischen Gruppe so hoch gewesen ist; dies ist eigentlich ungewöhnlich. Herr Sebastian darf mich korrigieren. Aber eigentlich ist das nicht das, was Sie aus der Routine erkennen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Sebastian direkt dazu.

Herr Dr. Sebastian (AIO): Direkt zur Diarrhö. Das ist sicherlich ein Problem, und da stimme ich Ihnen ganz zu. Aber ich glaube, das ist zentrenspezifisch. Zentren, die schon längere Erfahrung in der Therapie mit den TKIs haben, gerade bei Patienten mit einer aktivierenden Mutation, haben eine stärkere Diarrhö-Intensität. Aber man muss sich auch die Therapieabbruchrate anschauen. Das sind Patienten, die im Mittel über ein Jahr diese Therapie bekommen haben, und das werden Sie mit einer Diarrhö Grad 3 nie durchhalten. Diarrhö Grad 3 sind mehr als sieben Stuhlgänge pro Tag. Die klinische Realität ist so, dass wir ein Flarephänomen haben, dass wir in den ersten Wochen schon eine verstärkte Diarrhö haben. Die kann man relativ schnell kupieren, wenn man erfahren ist, indem man die Patienten richtig therapiert. Aber auch später ist ohne eine entsprechende Therapie die Diarrhö-Häufigkeit sehr gering. Man darf sich das nicht so vorstellen, dass sich die Diarrhö über 13 Monate hinzieht, sondern das ist eine sehr kurze Sache. Das wird in den Daten einfach nicht abgebildet, weil wir nicht wissen, wie lange die Diarrhö Grad 3 angedauert haben. Aus der klinischen Realität ist es so, dass sie relativ kurz ist, also wenige Tage bis Wochen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sebastian. – Jetzt Herr Dr. Pfannkuche, um die eben an Sie gerichtete Frage zu beantworten. Vielleicht können Sie auch noch etwas zu der Frage sagen, wie Sie die Patientengruppe mit ECOG 2 hinsichtlich des möglichen Zusatznutzens beurteilen, ja oder nein, weil das eine Fragestellung ist, die wir auf alle Fälle noch diskutieren müssen. Bitte schön, Herrn Pfannkuche.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Ich habe mir ein paar Fragen aufgeschrieben, die jetzt offen waren. Von Herrn Kaiser war es die Effektmodifikation. Ich habe herausgehört, dass auch andere Mutationsarten ein Thema wären. Herr Mayer sprach den Unterschied bei der Diarrhö zwischen den beiden Studien an.

Zum Thema Effektmodifikation wird Herr Voß gleich noch etwas sagen. Zu seltenen und anderen Mutationen kann Herr Lechner etwas sagen, genau wie zum Thema Diarrhö. Zu dem Thema, das Sie gerade angesprochen haben, ECOG-Performance-Status 2, können wir sagen, dass wir die LUX-Lung-1-Studie haben. Das ist eine Studie, die wir mit der Stellungnahme noch eingereicht haben. Wir hatten sie im ursprünglichen Dossier nicht drin, weil sie nicht genau dem Label entspricht. Hier wurde keine systematische Testung vorgenommen, und es fand auch eine Vortherapie mit anderen Thyrosinkinase-Inhibitoren statt. Deswegen passt sie nicht genau auf die Situation. Nichtsdestotrotz haben wir in diese Studie insgesamt 585 Patienten eingeschlossen, von denen 45 einen ECOG-Performance-Status von 2 aufwiesen. Wenn wir uns jetzt die Hazard Ratios für PFS getrennt nach ECOG-Performance-Status 0, 1 und 2 anschauen, dann sehen wir, dass alle Patienten vergleichbare Effekte aufweisen. Daraus schließen wir, wie auch die Literatur es nahelegt, dass Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 ähnlich reagieren wie Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1.

Herr Dr. Lechner (Boehringer): Ich möchte anfangen mit der leichter zu beantwortenden Frage, das ist die Diarrhö. Herr Wörmann und Herr Sebastian haben das meiner Meinung nach so gut beantwortet, so gut kann ich es gar nicht mehr beantworten. Mit adäquatem Management ist die Diarrhö eine Nebenwirkung, die durchaus handhabbar ist. Ich möchte auch darauf hinweisen, dass in der LUX-Lung-3-Studie die Abbruchrate aufgrund von Diarrhö nur 1 Prozent war, in der LUX-Lung-6-Studie haben wir keine Abbrüche gehabt.

Bezüglich der Unterschiede der Ethnien ist für mich auch Folgendes interessant. Es gibt Hinweise, die sind vom Body-Mass-Index kleiner, die würden dann wahrscheinlich stärkere Nebenwirkungen haben als eine robuste kaukasische Population. Das ist eben nicht der Fall. Auch das ist für mich ein Argument, das man anführen könnte. Es gibt hier keine ethnischen Unterschiede.

Auf das Diarrhö-Management möchte ich nicht weiter eingehen. Wir sind der Meinung, mit adäquatem Management ist es in der klinischen Praxis durchaus zu handhaben, und das wurde von den Praktikern, die hier sitzen, bestätigt.

Bezüglich der Uncommon Mutations, also der seltenen Mutationen: Das ist ein guter Punkt. In beiden Studien waren zum ersten Mal diese seltenen Mutationen, die nur 10 Prozent in der Gesamtbevölkerung ausmachen, einbezogen. Das hat natürlich dazu geführt, dass das eine sehr heterogene und kleine Gruppe ist, wo innerhalb von einzelnen Mutationen auch sehr große Abweichungen bezüglich der Response Rates und auch des progressionsfreien Überlebens zu beobachten waren.

Die Aussagekraft ist hier natürlich beschränkt, aber man kann durchaus sagen, dass in bestimmten dieser seltenen Mutationen Afatinib einen Vorteil, eine Effektivität oder eine Wirkung zeigt. Wir haben dahin gehend auch eine Analyse unternommen, uns nur die seltenen Mutationen aus der LUX-Lung-3-, LUX-Lung-6- und LUX-Lung-2-Studie anzusehen – das war natürlich eine rein exploratorische Analyse –, ohne den Vergleichsarm hinzuzuziehen. Wir haben gesehen, dass durchaus in Clustern der seltenen Mutationen ein Effekt besteht. In manchen ist der Effekt natürlich nicht sehr ausgeprägt. Insofern ist – ich lasse Herrn Voß auf die Statistik eingehen – die Aussagekraft natürlich begrenzt.

Abschließend zum ECOG 2. Mein Kollege Herr Pfannkuche hat das, glaube ich, sehr eloquent schon beantwortet. Ich bitte auch zu berücksichtigen, dass in unsere Studie LUX-Lung 3 ECOG-2-Patienten nicht eingeschlossen wurden, da wir ermöglichen wollten, dass die den vollen Benefit auch vom Vergleichsarm bekommen. Die Chemodoublette wäre für ECOG-2-Patienten unter Umständen nicht tolerabel gewesen. – Damit würde ich, wenn ich darf, an meinen Kollegen Herrn Voß übergeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Voß, bitte.

Herr Dr. Voß (Boehringer): Es ist die Frage, ob man die LUX-Lung-6-Studie für die Effektmodifikation verwenden kann. Herr Wörmann hat gesagt, bei Unterdosierung ist der Effekt ein bisschen kleiner, ein bisschen größer, aber für die Effektmodifikation sind die Effekte in den Subgruppen homogen. Da kommt es darauf, dass der Effekt etwas größer oder etwas kleiner ist, weniger an. Wir schauen, ob die Effekte homogen sind. Das sind sie zum Beispiel bezüglich Alter oder eben auch bezüglich des Mutationsstatus in der LUX-Lung-6-Studie.

Bezüglich des PFS – ich weiß nicht, ob Herr Kaiser auf die L858R-Patienten angespielt hat –, da hatten wir Baseline-Imbalancen bezüglich prognostischer Faktoren. Wir haben auch eine Analyse dafür gemacht und dafür adjustiert. So etwas kann bei der Randomisierung einfach vorkommen. Dann sieht man, dass dieser Unterschied bei PFS doch bedeutend geringer ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich direkt dazu Herrn Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich bleibe einfach bei den seltenen Mutationen. Die Effektmodifikation ist lange diskutiert worden.

Sie haben eine stratifizierte Randomisierung nach den Mutationen vorgenommen. Sie haben auch danach ausgewertet. Das ist ihre primäre Analyse. Da zeigt sich ein negativer Effekt für die seltenen Mutationen. Sie haben das durchaus schon als offensichtliche Hypothese gehabt, zu überlegen, wie das Ergebnis bei den seltenen Mutationen ist. Sie haben jetzt geschrieben, dass das, wenn Sie bestimmte Adjustierungen vornehmen, nicht mehr ganz so stark ausgeprägt ist. „Der negative Effekt nicht mehr ganz so stark ausgeprägt“, ist sehr zurückhaltend formuliert. Sie propagieren aber einen Zusatznutzen für diese Gruppe. Man muss sich fragen, auf welcher Basis der Daten Sie einen Zusatznutzen propagieren.

Herr Lechner, wenn Sie sagen, sie haben sogar innerhalb dieser Gruppe eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Clustern gemacht und sehen bei manchen dieser Cluster bei diesen sehr wenigen Patienten sogar einen positiven Trend – oder wie auch immer es ist – zugunsten von Afatinib, bedeutet das im Umkehrschluss, Sie haben einen noch deletärereren Effekt für die anderen Patienten. Dann ist der Effekt eben nicht so stark ausgeprägt. Wir befinden uns hier in einer anderen Situation. Wir befinden uns nicht in der Situation, dass bei diesen Patienten der Effekt von Afatinib weniger stark oder gar nicht vorhanden ist, sondern er ist negativ für die Patienten. Wenn Sie von einem Teil dieser Patienten sagen, ein paar profitieren aber, bedeutet das in der Gesamtschau doch, dass es für die anderen Patienten noch schlechter ist. Ich bin verwundert darüber, wie mit diesen Patienten umgegangen wird in der Darstellung und den Ergebnissen zu diesen Patienten und der Behauptung, für diese Patienten gibt es einen Vorteil bei Einnahme dieses Medikaments.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Voß direkt dazu.

Herr Dr. Voß (Boehringer): Ich kann kurz etwas dazu sagen. Meine Aussage vorhin hat sich auf die L858R-Patienten bezogen und nicht auf die seltenen Mutationen. Zu den seltenen Mutationen hat Herr Lechner schon ausgeführt, dass das eine sehr heterogene Gruppe ist. Del 19 und L858R sind homogene Gruppen, und bei den seltenen Mutationen werden ganz viele unterschiedliche Sachen zusammengefasst. Deshalb ist da eine allgemeine Aussage schwierig. Ich weiß nicht, ob Herr Lechner noch etwas hinzufügen will.

(Zuruf: 10 Prozent!)

Herr Hecken (Vorsitzender): 10 Prozent. – Herr Wörmann dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zu den Subgruppen. Ich mache jetzt leider einen kurzen Exkurs in die akuten Leukämien. Wir waren vorher der Überzeugung, dass akute myeloische Leukämien bei älteren Patienten nicht behandelbar und bei jüngeren mit hohen Heilungsraten gut behandelbar waren. Dann haben wir gelernt, dass altersabhängig die Biologie bei diesen Patienten völlig anders ist. Inzwischen wissen wir dasselbe vom Mammakarzinom. Ältere Mammakarzinompatienten haben biologisch ein anderes Mammakarzinom als jüngere Patienten. Was wir schwierig für Leitlinien finden, ist, aus Studien, bei denen nicht primär diese Subgruppen als Frage angelegt worden sind, dann Ableitungen zu finden. Wenn wir Subgruppen aus großen Studien machen, würden wir in einer Leitlinie nie eine starke Empfehlung aus einer retrospektiven Subgruppenanalyse machen, selbst wenn vorher stratifiziert worden ist, weil die Power der Studie dafür nicht angelegt worden ist. Das heißt, wir würden dann – das haben wir bei den Leukämien in Deutschland exemplarisch durchgeführt – nur mit älteren Patienten, mit einer bestimmten genetischen Veränderung, eine Studie machen und zeigen, ob man die beeinflussen kann oder nicht.

Wir finden schwierig – das ist eine Grundproblematik des IQWiG –, dass wir es in Leitlinien ablehnen, Subgruppenanalysen für Empfehlungen oder starke Empfehlungen zu nutzen, aber in der Nutzenbewertung anders herangegangen wird. Wir würden sagen, Subgruppen sind wichtig, aber eigentlich nur als Hypothese für die nächste Studie. Ich glaube, an diesen Subgruppen ist etwas dran, aber es wird eine Interaktion zum Beispiel mit Alter und anderen Faktoren geben. Da muss man eine ausreichend gepowerte Studie anlegen. Ich glaube, dass wir das brauchen, gerade auch beim Lungenkarzinom. Es läuft ja auch schon so. Wir wissen, das läuft unter anderem auch in Deutschland. Aber zum jetzigen Zeitpunkt nachträglich würden wir aufgrund einer solchen Analyse in den Leitlinien keine anderen Empfehlungen als Schlüsse ziehen, auch um nicht Personen eine Therapie vorzuenthalten, die möglicherweise davon profitieren. Wir finden es schwierig, eine unterschiedliche Methodik jetzt als Basis eigentlich evidenzbasierter Medizin zu verwenden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Herr Sebastian dazu.

Herr Dr. Sebastian (AIO): Wir müssen – das ist mir eine Herzensangelegenheit – bei den mutierten Patienten zwei Gruppen unterscheiden. Das sind die Patienten mit einer aktivierenden Mutation, dazu gehören auf jeden Fall die Deletion 19 und die Punktmutation 21, die in zwei Gruppen untersucht wird. Es ist ganz interessant, wie das gemacht wurde. Das ist allerdings – da schließe ich mich Ihnen an – in keiner Leitlinie und in keiner klinischen Realität bislang Wahrheit geworden. Die große Problematik sind die 10 Prozent, bei denen wir sagen, das sind Patienten mit seltenen Mutationen, und die können wir nicht einfach so über einen Kamm scheren, wie es gemacht wird. Da sind nämlich Patienten darunter – da gebe ich Ihnen Recht –, die haben ein fantastisches Ansprechen. Das sind Punktmutationen im Exon 19, aber es sind dann auch Patienten darin, die, wie wir gesehen haben, überhaupt kein Ansprechen haben, weil es keine aktivierende Mutation ist. Das ist möglicherweise ein Innocent Bystander, ein zufälliger Befund; diese Tumoren sind gar nicht von der Mutation abhängig. Oder es sind, wie die T790M oder andere, Mutationen, die einfach eine wesentlich höhere Konzentration des Wirkstoffs brauchen, bei denen wir mit den bisherigen Thyrosinkinase-Inhibitoren keinen Fuß in die Tür bekommen. Diese kleine Gruppe von 10 Prozent der Patienten müssen wir von der klinischen Sicht eigentlich wesentlich differenzierter betrachten, weil es da Patienten gibt, die in der Tat keinen Nutzen haben, aber es gibt auch Patienten, die sicherlich einen erheblichen Nutzen haben. Ich habe da ein Problem, dass es nicht der klinischen Realität entspricht, wie wir die jetzt auseinanderdividieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Es passt jetzt vielleicht nicht ganz so. Ich wollte etwas zu Patientenpräferenzen fragen. Sie hatten es gerade ausgeführt, und es ist aus unserer Sicht etwas euphemistisch, dass das als akzeptiertes Instrument schon etabliert wäre. Uns ist wichtig, was für Patienten befragt wurden. Ich wollte fragen, ob die sich an der Studie beteiligt haben, auch im asiatischen Raum. Waren das Patienten aus den Studien selber, waren das andere Studien? Die Unterlagen hierzu liegen uns nicht vor.

Ich habe auch noch die Frage, wo Sie einen Unterschied zu den Morbiditäts- und den Lebensqualitätsfragen sehen. Der EQ-5D wurde vom IQWiG nicht ausgewertet. Im QLQ-C30 und QLQ-LC13 sind mit Sicherheit auch die relevanten Fragen abgebildet worden.

Wir hätten eine Frage noch an Sie. Es sind viele Therapieabbrüche zum ersten Datenschnitt, von 70 bis ungefähr 45 Prozent. Vielleicht könnten Sie darauf noch kurz eingehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte schön, Frau Drechsler.

Frau Dr. Drechsler (Boehringer): Frau Teupen, ich möchte als Erstes auf die Patientenpräferenzstudie eingehen. Ihre Frage war, an welchen Patienten sie durchgeführt worden ist. Die Patienten waren alles deutsche Patienten, das heißt, wir haben bei den 211 Patienten ein deutsches Patientenkollektiv. Den Abschlussbericht haben wir im Dossier angehängt. Da können Sie, wenn es Sie interessiert, weiter nachlesen.

Ich möchte auf Ihre zweite Frage eingehen, wo der Unterschied zwischen den Symptom- und Lebensqualitätserhebungen bei LC13 und C30 ist. Es ist eine andere Methode. Bei den Symptom- und Lebensqualitätsdaten nach LC13 und C30 geht es darum, zu erfassen, wie die Symptome bei dem Patienten sich verbessern oder verschlechtern. Bei der Patientenpräferenzstudie hat man eine andere Fragestellung. Im ersten Schritt identifiziert man mit einer systematischen Literaturrecherche mögliche patientenrelevante Endpunkte, dann wird ein Fragebogen entworfen, und in qualitativen Prätests, das heißt Eins-zu-eins-Interviews mit Patienten, wird geschaut, ob das die relevanten Eigenschaften sind, wie verständlich der Fragebogen ist. Bei der Durchführung haben wir dann verschiedene Alternativen. Der Patient bewertet immer Therapie A versus Therapie B. Bei Therapie A sind verschiedene Eigenschaften enthalten. In unserer Studie war das PFS, die Nebenwirkungen, die Symptome. In Therapie A war zum Beispiel ein geringeres PFS, dafür eine höhere Symptombelastung durch beispielsweise Diarrhö, verglichen mit einer zweiten Alternative, Therapie B, wo wir ein höheres PFS hatten, dafür eine stärkere oder geringere Symptombelastung. Das heißt, bei der Patientenpräferenzstudie gibt es immer einen Trade-off zwischen verschiedenen Therapieeigenschaften.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage von Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielleicht können Sie sagen, wie weit das einen Nutzen im Sinne von AMNOG generieren kann.

Frau Dr. Drechsler (Boehringer): Nun, man kann die Patientenpräferenzstudie einmal für die Auswahl patientenrelevanter Endpunkte nutzen, die man zum Beispiel auch in der Studie erhoben hat, und danach, wie der Patient diese patientenrelevanten Endpunkte gewichtet. Deswegen – wie ich am Anfang gesagt habe – kann es hilfreich sein, wenn man den Zusatznutzen über verschiedene Endpunkte saldiert, solche Evidenz einzubeziehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Faber, eine Nachfrage dazu?

Frau Dr. Faber: Ich hatte jetzt verstanden, dass Sie 211 deutsche Patientinnen und Patienten befragt haben. Da aber der Anteil asiatischer Patienten so hoch war, wäre meine Zusatzfrage: Warum haben Sie das da nicht gemacht?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Drechsler.

Frau Dr. Drechsler (Boehringer): Wir gehen grundsätzlich nicht davon aus, dass asiatische Patienten oder deutscher Patienten Unterschiede in den Präferenzen haben. Wir wollten wirklich für den deutschen Markt eine Patientenpräferenzstudie durchführen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Pfannkuche, dazu eine Frage?

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Ganz kurz dazu. Ich will noch einmal verdeutlichen, was der Sinn der Präferenzstudie war und warum wir sie durchgeführt haben. Wir müssen uns vor-

stellen, man hat drei Endpunkte, die einen Zusatznutzen zeigen, drei Endpunkte, die keinen Zusatznutzen zeigen. Dann ist halt die Frage: Wie gleichwertig gehen die ein? Ist es wie im Fußball ein 3 : 3 oder ein Unentschieden, oder kann ich das eine als Bonustor mit Sternchen sehen, sodass es höher gewichtet eingeht? Ich denke, das war das Ziel, weswegen wir die Patientenpräferenzstudie durchgeführt haben.

Das Zweite, was angesprochen wurde, waren die Therapieabbrüche in der Studie. Ich denke, diese Frage war noch offen. Dazu würde Herr Lechner kurz etwas sagen, um auch das zu klären.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Lechner, bitte.

Herr Dr. Lechner (Boehringer): Ich antworte auf die Frage von Frau Teupen zu den Therapieabbrüchen. Im Afatinibarm der LUX-Lung-3-Studie waren es 14 Prozent. Die Abbrüche wegen der am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen Diarrhö und Haut waren 1 Prozent und 0 Prozent.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Zur Patientenpräferenzstudie. Sie hatten es im Dossier noch nicht vorgelegt, sondern es ist jetzt in den Stellungnahmen. Ich habe es kurz überflogen. Ist es richtig, dass in diesen sieben Attributen das Gesamtüberleben nicht vorhanden ist? Das heißt, das Gesamtüberleben spielt keine Rolle?

Die zweite Frage. Ist als siebtes Attribut die Frage, ob es eine Tablette oder eine Infusion ist? Ich frage dies, ob ich es richtig verstanden habe, dass das das Set ist, das dann beurteilt wurde, und das Gesamtüberleben, wie gesagt, keine Rolle spielte.

Frau Dr. Drechsler (Boehringer): Wir haben die Patientenpräferenzstudie im Dossier dargestellt, in gewissen Teilen, haben sie auch angehängt, im Anhang ist der Abschlussbericht von Herrn Professor Mühlbacher drin.

Ihre zweite Frage, Herr Kaiser, zum OS. Uns ist sehr wohl bekannt, dass OS ein sehr wichtiger patientenrelevanter Endpunkt ist, das sehen wir genauso. Bei uns war, als wir die Studie aufgesetzt haben, aber wichtig: Welche Endpunkte sind für Patienten über Overall Survival weiterhin interessant, weil wir interessiert daran waren, eine Gewichtung bezüglich Symptomdaten und möglichen Nebenwirkungen zu bekommen. Deswegen haben wir die Fragestellung auf diese eingeschlossenen Attribute fokussiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Verstehe ich das jetzt richtig: Haben Sie OS vor die Klammer gezogen und dann nicht abgefragt, oder ist es mit abgefragt worden und dann hinten runtergefallen?

Frau Dr. Drechsler (Boehringer): Wir haben es als Attribut, als Therapieeigenschaft, nicht mit in die Patientenpräferenzstudie eingeführt. Ich habe letzte Woche mit Professor Mühlbacher gesprochen. Er hat beim NSCLC eine weitere Patientenpräferenzstudie laufen. Da hat er OS mit drin, und da ist OS an erster Stelle, gefolgt von PFS und den Symptomen an zweiter Stelle.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Es hat jetzt doch etwas länger gedauert. Herr Kaiser hat die stratifizierte Randomisierung nach Mutationstyp thematisiert. Das war auch bei mir auf der Agenda. Vielleicht könnten Sie noch einmal darauf eingehen. Sie haben bei der LUX-Lung-3-Studie nicht nur nach Mutationstyp stratifiziert, sondern auch nach Ethnie, nach asiatisch und nicht asiatisch. Sie werden sich etwas dabei gedacht haben.

Die zweite Frage, die ich habe, wurde von Dr. Sebastian schon kurz angerissen – das ist schon eine Weile her –, und sie geht eigentlich an alle Stellungnehmer: Wie sehen Sie den Stellenwert von Afatinib? Wie sehen Sie das im Vergleich zu den TKIs der ersten Generation? Manchmal klang ein Vergleich an, der aber kein direkter Vergleich ist. Eine Frage an den pU: Planen Sie dahin gehend etwas für die Zukunft, möglicherweise direkt vergleichende Studien?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Pfannkuche, bitte.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Ich gehe auf die letzte Frage zuerst ein, was den Vergleich der Thyrosinkinase-Inhibitoren anbelangt. Da läuft eine Studie, die LUX-Lung-7-Studie, die diese Frage untersuchen wird. Zu den genauen Zeiten und dem genauen Studiendesign kann Herr Lechner Weiteres sagen. Auf die beiden anderen Punkte, stratifizierte Randomisierung und Ethnie, wird Herr Voß noch etwas detaillierter eingehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Die Ethnie hatten wir partiell schon angesprochen. – Herr Lechner.

Herr Dr. Lechner (Boehringer): Noch kurz zu dem Vergleich mit den ersten Generationen an reversiblen Thyrosinkinase-Inhibitoren. Es gibt im Moment, wie schon erwähnt, keine Daten aus einem direkten Vergleich, es gibt nur sogenannte Cross-trial Comparisons, die natürlich von der wissenschaftlichen Validität zu hinterfragen sind. Die LUX-Lung-7 Studie läuft in einer Patientenpopulation, die vergleichbar der in der LUX-Lung-3-Studie ist, also Erstlinie EGFR-Mutation-positiv, nicht behandelt, und vergleicht Gefitinib mit Afatinib. Wir erwarten uns die Daten im Jahre 2015.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Voß noch einmal zur Ethnie.

Herr Dr. Voß (Boehringer): Ich war in die Diskussion nicht involviert, warum Ethnie als Stratifizierungsvariable aufgenommen wurde. Aber es ist die erste Studie, die beide Ethnien genommen hat. Deshalb ist es eine wichtige Variable. Wir sehen mit dem Ergebnis allerdings, dass die Ethnie anscheinend keine Rolle spielt. Damit haben wir sozusagen diese Frage beantwortet. Vielleicht kann Herr Lechner noch etwas zu den Gründen sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das hatten Sie schon dargestellt. – Herr Professor Wöhrmann, Sie wollten darauf antworten? – Wenn Sie schon das Wort haben: Eben ist, als es um die ECOG-2-Patienten ging, so salopp gesagt worden, da kann man schon davon ausgehen, mit dem Blick auf allerlei Umstände, dass hier eine Wirksamkeit belegt ist. Das ist dann so im Raume stehen geblieben. Vielleicht können Sie dazu noch einen Satz sagen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zunächst die Antwort auf die Frage, ob die drei jetzt vorhandenen Thyrosinkinase-Inhibitoren völlig unterschiedlich zu werten sind. Im Moment würden wir erst einmal von Gleichwertigkeit ausgehen. Wir gehen von einer Substanzklasse aus. Es kann durchaus etwas anderes herauskommen, wenn man eine große vergleichende Studie macht. Es gibt inzwischen eine wirklich gut publizierte erste Metaanalyse, die etwa auf gleiche

Wirksamkeit hinausläuft. Wir haben einmal eine Tabelle gemacht, aus der man ersehen kann, dass ihre Remissionsraten relativ im gleichen Fenster liegen. Es gibt potentielle leichte Unterschiede, was die Nebenwirkungen angeht. Das ist im Grunde das, was wir vorhin diskutiert haben. Auch da muss man das im direkten Vergleich sehen.

Der zweite Punkt: ECOG 2. Das Problem mit ECOG 2 ist – deswegen haben wir uns auch erlaubt, die Vergleichstherapie zu kritisieren –: Das war früher eine Grundsatzdiskussion. Fängt man bei jemandem mit einem sehr schlechten Allgemeinzustand überhaupt mit einer Chemotherapie an? Wir haben es hier nicht nur mit der Krankheit selbst, sondern mit Komorbidität und schlechtem Allgemeinzustand zu tun. Deswegen finden wir es schwierig, jetzt eine Chemotherapie als Vergleich anzusetzen. Die persönliche Diskussion mit dem Patienten läuft anders. Die Frage ist: Gibt es eine Sinnhaftigkeit für die Therapie? Wenn es eine Sinnhaftigkeit gibt, dann trauen wir uns heute, mit einer Tabletten Therapie anzufangen, wenn diese Mutationen da sind, und würden das in der Realität auch geben. So haben wir, bevor es Afatinib gab, gesagt, dann sollte man die TKI als Erstlinie ansetzen. Wir würden gar nicht auf die Idee gekommen, Cisplatin und auch nicht das manchmal durchaus nebenwirkungsbeladene Gemcitabin einzusetzen. Deswegen können wir nicht sagen, es ist belegt. Aber in der Realität sind die sehr gut verträglich. Wir wissen auch schon nach ein oder zwei Wochen, ob die Patienten reagieren. Es ist deutlich schneller als mit jeder Chemotherapie. Das ist an der Realität vorbei.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller, war Ihre Frage jetzt beantwortet?

Frau Dr. Chr. Müller: Ja, sie ist beantwortet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dann haben wir Frau Eckardt.

Frau Eckhardt: Ich habe noch zwei Verständnisfragen. Zum Ersten ist mir eines nicht ganz klar. Sie haben für das PFS eine Sensitivitätsanalyse und eine Analyse gemacht, um das Ungleichgewicht für die Imbalancen zu justieren. Warum haben Sie das nicht auch für Overall Survival gemacht, oder habe ich es vielleicht nur übersehen?

Die zweite Frage wäre an die Praktiker, inwieweit bei der Bestimmung des EGFR-Status die einzelnen Mutationen mitbestimmt werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Sebastian, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Dr. Sebastian (AIO): Wir haben noch keinen allgemeingültigen Standard, wie die EGFR-Rezeptor-Mutationen in Deutschland getestet werden. Es gibt verschiedene Ansätze. Es ist allerdings so, dass es zertifizierte Labors gibt, die mit einer sehr hohen Sensitivität die Mutationen testen. Das geht dann hoch bis zum Next Generation Sequencing, wo wir wirklich alles bekommen. Aber die Mutationen, die in der Studie in 90 Prozent der Fälle behandelt wurden, hat man in dem Ansatz drin. Das war Deletion im Exon 19 und die Punktmutation im Exon 21. Die meisten Institute testen jetzt auch die seltenen Mutationen.

Vielleicht eine kurze Anmerkung noch zum Performancestatus 2. Das ist genau die Patientenpopulation – da muss ich Sie dezidiert unterstützen –, die selbstverständlich von der Therapie mit einem Thyrosinkinase-Inhibitor wesentlich mehr profitiert. Das sind kranke Patienten. Da müssen wir die ja so mittelgut geliebten Surrogatparameter PFS und vor allem auch die Ansprechrate – sie haben eine Ansprechrate von 60, 70 Prozent; das ist in der Onkologie nach

wie vor ganz selten und als Sensation zu werten – betrachten. Gerade für Patienten mit Performancessatus 2 oder 3, die vor allem durch diese Erkrankung diesen schlechten Performancessatus haben, ist das eigentlich die einzig realistische Therapieoption.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sebastian. – Herr Voß.

Herr Dr. Voß (Boehringer): Es war, glaube ich, noch die zweite Frage offen, warum wir diese Analyse gemacht haben. Mir liegt da nichts vor. Ich glaube, wir haben das bisher nicht gemacht und würden das gegebenenfalls machen, wenn das Gesamtüberleben mit mehr Events besser abschätzbar ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist Ihre Frage damit beantwortet, Frau Eckardt?

Frau Eckhardt: Es ist nicht gemacht worden. Warum, ist nicht klar. Weil Sie noch zu wenig Ereignisse haben?

Herr Dr. Voß (Boehringer): Diese Analyse ist aus dem Studienbericht. Dort war die Analyse des PFS die primäre Analyse, und für die haben wir das Ganze gemacht, weil wir sehen wollten: Hat das einen Effekt, oder hat es keinen? Wir haben es dann eben nicht für die sekundären Endpunkte gemacht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich habe eine Frage zu den Mutationen. Ich habe da eine Schwierigkeit. Der G-BA muss jetzt einen Zusatznutzen für die Substanz Afatinib aussprechen. Jetzt haben das IQWiG und auch Sie diese drei Mutationen als Stratifizierungsmerkmal gewählt. Jetzt heißt es einerseits, wir haben erheblichen bzw. keinen Zusatznutzen für die beiden häufigen Mutationen und einen geringeren für die seltenen Mutationen. Wenn man die Gesamtpopulation betrachtet, haben wir keinen Unterschied im zweiten Datenschnitt in der Gesamtüberlebensrate. Ich tue mich jetzt ein bisschen schwer. Es ist alles ein biometrisches Problem. Wir haben die ersten beiden häufigen Mutationen – zumindest die Del 19 ist signifikant pro Afatinib –, die werten wir für den Zusatznutzen, und die seltenen, weil sie eben so inhomogen sind, aber eigentlich dazu beigetragen haben, dass die Gesamtmortalität nicht signifikant unterschiedlich ist, sollen wir jetzt weglassen. Es fällt mir schwer, im Endeffekt eine Aussage zu treffen. Entweder müssen wir alle Mutationen in die Nutzenbewertung einbeziehen, oder wir machen keine Unterschiede und müssen dann alle über einen Kamm scheren, dann auch die 19er und 21er. Mir fällt es schwer, weil es rein biometrisch ist. Wir haben auch bei den seltenen Mutationen einen biometrisch-statistisch nachgewiesenen geringeren Zusatznutzen, genauso wie wir bei den anderen einen positiven Effekt haben. Ich tue mich schwer, zu sagen: Was lassen wir jetzt weg, oder was werten wir, oder werten wir überhaupt keine unterschiedlichen Mutationen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Voß dazu, bitte.

Herr Dr. Voß (Boehringer): Ich denke, das ist wieder eine Frage an mich. Wenn wir uns den Effekt der Del-19-Mutation anschauen und ihn mit dem der L858R vergleichen – das sind die zwei großen homogenen Gruppen –, dann sehen wir den Effekt beim Gesamtüberleben sowohl in der LUX-Lung-3-Studie als auch in der LUX-Lung-6-Studie. Biometrisch sieht man in beiden den gleichen Effekt. Wir haben biologisch, soviel ich weiß, keine Begründung, warum das so ist. Wir können das nicht begründen. Man sieht es eben in beiden Studien. Für alle

anderen Endpunkte sieht man es nicht. Deshalb kann man das aus unserer Sicht höher gewichten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer, eine Nachfrage.

Herr Dr. Mayer: Es fällt mir trotzdem schwer. Man hat danach stratifiziert und hat ein Gesamtergebnis über alle Patienten vom Overall Survival, das halt nicht Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen in der LUX-Lung-3-Studie zeigt. Ich habe Schwierigkeiten, rein statistisch manche Dinge als inplausibel zu werten und sie wegzulassen, und die anderen, die plausibel sind, werten wir dann als Hauptbeleg für den Nutzen. Vielleicht müsste ich auch das IQWiG fragen, was biometrisch überhaupt okay ist. Wenn man sagt, man vertraut den Mutationsstratifizierungen gar nicht, dann würde ich sagen: Okay, dann muss man eigentlich nur die Gesamtpopulation vergleichen dürfen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Die Frage ist natürlich völlig berechtigt. Herr Wörmann, wenn Sie sagen, Sie geben in den Leitlinien keine Empfehlung auf Basis der Subgruppenanalyse, dann ist das Ergebnis von Afatinib, dass es keinen Vorteil bezüglich Gesamtüberleben gibt, unabhängig davon, wie man PFS oder was auch immer bewertet. Diese Studie zeigt keinen Vorteil für das Gesamtüberleben – wenn man in die Gesamtpopulation schaut, wenn man sagt, Subgruppenanalysen spielen keine Rolle für Entscheidungen.

Schauen wir uns die Subgruppen an. Man kann immer darüber diskutieren, wenn die Subgruppenergebnisse sehr nahe beieinanderliegen und man nur einen Hinweis auf eine Effektmodifikation hat, was ist das dann für eine Folge? Hier haben wir eine sehr starke Effektmodifikation mit sehr stark divergierenden Ergebnissen. Ich glaube schon, dass es da berechtigt ist, daraus eine Schlussfolgerung zu ziehen; denn das hat unmittelbare Konsequenzen für die Behandlung der Patienten. Da spielt die Power überhaupt keine Rolle mehr, weil man in den Gruppen tatsächlich den statistisch signifikanten Unterschied sieht. Das Powerargument zieht hier überhaupt nicht. Man kann sagen, dass für die einen Patienten ein Vorteil bezüglich des Überlebens nachgewiesen ist, und für die anderen Patienten zeigt diese Studie, dass es sogar eine Verringerung des Überlebens gibt.

Jetzt kann man wieder die Diskussion führen, in den seltenen Mutationen gibt es noch diese oder jene Patienten. Das muss man dann aber entsprechend aufbereiten. Das ist hier jetzt nicht der Fall. Eben wurde angemerkt, man kann nicht das eine und das andere machen. Entweder man sagt, die Subgruppenanalysen interessieren nicht, dann geht man auf das Gesamtstudienresultat, dann hat man keinen Vorteil für das Gesamtüberleben, oder man sagt, wir sehen hier einen so deutlichen Effekt in dieser Gruppe, der auch zu „erheblich“ in der Einstufung führt, dann muss man aber konsequent sein und sagen, dann muss ich natürlich die anderen Subgruppen entsprechend betrachten. Das eine geht nicht ohne das andere.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Jetzt habe ich Herrn Pfannkuche.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Ich denke, unter dem Strich sehen wir, was die Gesamtpopulation angeht, einen Vorteil im Hinblick auf die Symptome, sowohl die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome als auch die Zeit bis zur Verbesserung der Symptome. Wir sehen bei der Gruppe einen Vorteil ganz klar auch im Hinblick auf die Lebensqualität. Wir sehen auch in der Gesamtpopulation, dass die klassenspezifischen Nebenwirkungen an dieser Stelle

handhabbar sind, weswegen wir an dieser Stelle für die Gesamtpopulation von einem beträchtlichen Zusatznutzen ausgehen.

Was die Del-19-Mutation anbelangt: Ja, es ist eine starke Effektmodifikation da, die den Überlebensvorteil in dieser Population zeigt. Die kann man nicht wegdiskutieren. Das ist sicherlich eine schwierige Frage für die Entscheidung, wobei ich Ihnen hier jetzt aber leider keine Antwort geben kann, was falsch oder richtig ist. Ich denke, das ist eine ganz diffizile Frage, weil man hier einfach die eine Gruppe hat, die anscheinend einen sehr großen Benefit von der Therapie hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Sebastian.

Herr Dr. Sebastian (AIO): Ich glaube, um es klar zu sagen, wir sind auf dem Holzweg, wenn wir die Studie mit dem Gesamtüberleben interpretieren. Das ist ein Patientenkollektiv, das von der Inhibition der mutierten Thyrosinkinase abhängt. Es ist so, dass sicherlich über zwei Drittel der Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung einen Thyrosinkinase-Inhibitor bekommen haben. Ob das nun ein Erstgenerations- oder Zweitgenerationsinhibitor ist, das Gesamtüberleben wird dadurch, dass Patienten im Chemotherapiearm später noch einmal einen Thyrosinkinase-Inhibitor bekommen haben, verwässert. Wir können immer nur wieder sagen, die Thyrosinkinase-Inhibitoren in dieser Erkrankung waren eine Revolution. Wir können, wenn wir es mit historischen Kollektiven vergleichen, zeigen, dass wir das Gesamtüberleben für diese Patientengruppe nur durch die Gabe von TKI deutlich verlängern konnten. Das ist auch klinisch eindrucksvoll.

Jetzt haben wir verschiedenste Subgruppen, und wir haben die gar nicht für die weiteren Therapien kontrolliert. Ich habe ein großes Problem, dass wir bei diesem Schlüssel-Schloss-Prinzip wie in dieser Erkrankung das Gesamtüberleben hernehmen. Für mich sind das progressionsfreie Überleben und die Ansprechrate, gerade bei den seltenen Mutationen, wesentlich interessanter und auch zielführender. Haben die Patienten mit einer sehr frühen Mutation ein Ansprechen, dann ist das eine wirksame Therapie, möglicherweise nicht ganz so wirksam wie die klassische Mutation. Aber ich glaube nicht, dass wir das Patientenschicksal gut abbilden, wenn wir das Gesamtüberleben in dieser Patientengruppe betrachten. Das gilt auch für die Diskussion – das hatten wir bei Crizotinib genauso –, wir werden diese Diskussion in den nächsten Sitzungen immer wieder führen, wenn wir solche zielgerichteten Substanzen beim Nachweis einer Mutation prüfen. Ich halte es für ganz schwierig, dass wir da immer noch auf dem Gesamtüberleben herumreiten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser hat eben, wenn ich es richtig gesehen habe, auch nur auf den Widerspruch hingewiesen, wenn man sagt, wenn man auf der einen Seite aus dem Gesamtüberleben sogar einen erheblichen Zusatznutzen ableiten will und in einem anderen Bereich aus welchen Gründen auch immer dann eben sogar eher Nachteile bezogen auf diesen patientenrelevanten Endpunkt und eher unklare Aussagen hinsichtlich möglicher Vorteile da sind, dann muss man sich irgendwann einmal entscheiden, hopp oder top. Wir hatten vor etwa einer halben Stunde die Fragestellung: Welche Rolle hat das Gesamtüberleben bei den Patientenpräferenzen gespielt? Wir hatten herausgearbeitet, dass es vor die Klammer gezogen worden ist. Ich glaube, man muss schon mit einer gewissen Stringenz herangehen und kann nicht sagen: Okay, in der zahlenmäßig größten Gruppe betrachten wir wirklich zentriert das Gesamtüberleben, sagen, da haben wir den Vorteil von 10, 11 Monaten in der relativ kleinen Subgruppe, die eben hier ohne Zusatznutzen herausgegangen ist, stellen es

aber hintenan, sagen, bei ein paar gibt es gigantische Effekte, bei anderen gibt es möglicherweise negative Effekte, und versuchen, das dann irgendwie zu kompensieren.

Man muss da schon ein Stück weit stringent in der Argumentation bleiben. Nicht mehr und nicht weniger wollte Herr Kaiser zum Ausdruck bringen. Wenn wir uns hier verständigen würden, okay, dann betrachten wir das Gesamtüberleben über die gesamte Studienpopulation, und dann versuchen wir, anhand anderer patientenrelevanter Endpunkte und des Gesamtüberlebens über die Studie eine Zusatznutzenbewertung anzustellen, dann wage ich einmal die Prognose, es wird wahrscheinlich unter dem Strich weniger gut sein können, als wenn wir hier von populations- und subgruppenbezogenen Betrachtungen ausgehen. Aber sei es drum, es ist nicht meine Rolle hier, Ihre Argumentation zu überprüfen oder zu hinterfragen. Ich will nur die Logik, die jedenfalls ich in den Ausführungen von Herrn Kaiser gesehen habe, aus meiner Sicht noch einmal unterstreichen. – Herr Wörmann dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Direkt dazu. Ich würde deutlich dafür argumentieren, die gesamte Gruppe zu nehmen, weil die Studie so angelegt war. Ich glaube, dass wir hier ein typisches Beispiel für eine Sequenztherapie haben. Das sieht man an den Cross-overs. Die Cross-overs waren zum einen in dem Afatinibarm, aber auch in anderen TKIs, unter dann hatten noch fast die Hälfte der Patienten, die TKIs hatten, noch eine Chemotherapie bekommen, die in einem guten Allgemeinzustand waren, was der deutschen Situation entspricht, weil sie dafür zugelassen sind. Wir sehen auch, wenn ein Patient nicht mehr anspricht, er weiterhin in einem guten Zustand ist, bekommt er eine Chemotherapie. Das ist sehr real. Das heißt, wir reden über eine Sequenztherapie, mit der wir ganz große Probleme haben, Overall Survival am Ende noch zu bewerten.

Das, was Sie sagen, Herr Kaiser, kann ich als Entscheidung sehr gut nachvollziehen. Aber im Grunde reden wir dann auch darüber, ob eine frühe Afatinibtherapie einen Unterschied gegenüber einer späteren Afatinibtherapie macht. Da kann es eine Gruppe geben, die dann vielleicht mit einem Overall Survival herauskommt. Ich habe bewundert, mit welcher Akribie das IQWiG Overall-Survival-Daten analysiert hat. Ich finde das hoch aner kennenswert. Ich finde es aber auch Rosinenpicking, sich das herauszusuchen, bei dem ein großer Unterschied herauskommt.

Von der Konsequenz her ist es, glaube ich, richtiger, das als Gesamtgruppe zu sehen, denn die Untergruppen waren nicht primär so angelegt. Bei anderen Mutationen kommt dann heraus, dass eine Untergruppe der Kontrollgruppe, glaube ich, noch 11 Patienten hat. Es ist aber schwierig, daraus noch einen Vergleich zu berechnen, der aussagekräftig ist. Ich würde dabei bleiben, ich glaube, dass man die Gesamtgruppe werten muss. Wir haben gedacht, das progressionsfreie Überleben war so dramatisch gut, plus eindeutigem Patientenbenefit, das ist das, was zu Buche schlagen sollte. Wenn das dann weniger wert als das Overall Survival ist, dann ist das trotzdem das, was wir als Wert sehen würden, und es ist der Realität entsprechend. Wir können die Patienten nach der Studie in dieser Situation nicht weiter behandeln, wenn es eine Erstlinientherapie ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke für dieses klare Bekenntnis. – Herr Kaiser dazu.

Herr Dr. Kaiser: Zunächst einmal: Wir picken ja keine Rosinen. Für uns sind das alles Holzklötzchen ohne Wertigkeit, und wir schauen einfach, wie die Ergebnisse sind. Bei der Interpretation von Cross-over – es ist ein wesentlicher Punkt: spielt Cross-over eine große Rolle, oder spielt Cross-over keine große Rolle? – kann man sich zwei Dinge anschauen. Das eine ist:

Wenn man die Beziehung zwischen PFS und Overall Survival an dieser Stelle herstellen möchte, dann sieht man, dass auch beim PFS die Ergebnisse identisch sind. Die gehen – vor Cross-over – für die Patienten mit seltenen Mutationen eben auch in die negative Richtung. Zusätzlich kann man sich die Kaplan-Meier-Analysen für das Overall Survival anschauen. Wenn Cross-over eine große Rolle spielt, dann würden Sie nicht schon früh ein Auseinanderdriften der Kurven haben. Sie haben das frühe Auseinanderdriften schon zuungunsten von Afatinib in dieser Gruppe. Das kann nicht durch Cross-over verursacht worden sein. Das heißt, ich kann verstehen, dass man Cross-over berücksichtigen muss, aber ich glaube, dass man nicht einfach formal dabei stehen bleiben sollte: Wir haben hier ein Cross-over und deswegen ein Problem mit dem Gesamtüberleben, sondern dass man sich die Gesamtheit der Informationen anschauen sollte. Wenn man sich die Gesamtheit der Informationen anschaut, denken wir, dass man das Gesamtüberleben interpretieren kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lechner dazu.

Herr Dr. Lechner (Boehringer): Ich möchte abschließend darauf hinweisen, dass es uns schon darum geht, dass der Overall Survival Benefit für die größte Gruppe mit den am meisten auftretenden Mutationen – hier sieht man die Unterscheidung zwischen dem Del 19, bei dem der Overall Survival Benefit sehr ausgeprägt ist –, den Punktmutationen im Exon 21, nicht so ausgeprägt ist. Wir verstehen nicht warum. Das ist Tumorbilogie. Da verstehen wir noch zu wenig. Wir lernen ja auch aus diesen Studien. Für die Subgruppe der sehr seltenen Mutationen verstehen wir einfach zu wenig. Ich möchte Herrn Kaiser um Vorsicht bitten. Wir wissen es nicht. Sieht man etwas, oder sieht man es nicht? Es ist eine sehr kleine heterogene Gruppe. Aber von dieser Gruppe auf das Cross-over, auf die Gesamtpopulation, zurückzugehen, ist meiner Meinung nach auch nicht unbedingt adäquat. Ich möchte schon betonen: Wir sind uns bewusst, mit diesen seltenen Mutationen ist es schwer, die Daten zu interpretieren. Für uns ist allerdings die Lage für Overall Survival für die Gruppe der Deletion 19 sehr klar. Dies wollte ich hier noch einmal betonen, wenn ich darf.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dintsios, jetzt haben Sie das Wort.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Ich führe auf eine ganz andere Thematik zurück, weil ich das Wort da nicht bekommen hatte. Es sind vier kleine Punkte. Ich mache es auch sehr schnell. Es geht um die Präferenzstudie bei den Patienten. Einmal kam die Frage auf, ob das Relevanz im Rahmen der AMNOG-Bewertung hat. Natürlich hat es eine Relevanz, ganz einfach weil Sie bei der Gegenüberstellung positiver und negativer Effekte auch die Wertigkeit der entsprechenden Endpunkte betrachten, um überhaupt das – ich sage es in Anführungszeichen – „Saldieren“ betreiben zu können. Hier ist eine Aussage von denjenigen, die selber vom Krankheitsbild betroffen sind, sicherlich wertvoller und belastbarer als eine, die vielleicht Experten treffen, die vielleicht aus der Statistik oder Biometrie kommen, aber das Krankheitsbild per se nicht kennen. So gesehen würde ich die Antwort als gegeben erachten, dass das AMNOG-relevant ist.

Das Zweite bezieht sich auf die Aussage von Herrn Kaiser und die Nichteinbeziehung von Overall Survival im Rahmen eines Discrete-Choice-Experiments. Discrete-Choice-Experimente haben einen Riesenmethodenvorteil. Sie führen zu keinem Rank Reversal, wenn man die entsprechenden Attribute mit ihren Ausprägungen herausnimmt, hineinfiltert oder ändert. Wir haben andere multikriteriale Entscheidungsanalysen, die dieses Phänomen durchaus zeigen. Es ist methodisch bedingt, dass sich die Reihenfolge der anderen Endpunkte unterei-

inander mit oder ohne Overall Survival, wenn man sie gegenüberstellt, überhaupt nicht ändert. Das ist ein methodisches Phänomen. Das liegt an der theoretischen Verortung der Mathematik dahinter. Das ist eine Probit-Logit-Regression, und die ist relativ stabil beim Ein- und Ausführen von entsprechenden Endpunkten.

Der dritte Punkt. Ich wollte hier das IQWiG befragen. Wir haben es auch in unserer Stellungnahme angeführt, aber heute ist es irgendwie vollkommen irrelevant gewesen. Die Deutung des EQ-5D und die Nichtberücksichtigung, weil es sozusagen nicht psychometrisch interpretiert wurde. Ich sage es in eigenen Worten. Auf gut Deutsch: Es waren nicht die einzelnen Ergebnisse der entsprechenden fünf Dimensionen mit ihren drei Ausprägungen dargestellt, sondern der entsprechende Nutzwert, der hergeleitet wird, auf Neudeutsch Utility. Dann muss uns das IQWiG auch ein bisschen aufklären. Ich habe es auch in den letzten drei Anhörungen vorgetragen, weil ich als Verbandsvertreter meinen Verbandsmitgliedern sagen muss: Macht es überhaupt noch Sinn, so etwas zu erheben und in die Dossiers einzubringen, wenn das IQWiG damit nichts anfangen will oder anzufangen weiß?

Ich schließe mit einem Punkt ab, der wieder mit den Endpunkten zusammen zu sehen ist. Eine interessante Konstellation, in der Einzelaspekte, die herausgebrochen werden, um zum Beispiel die Morbidität aus einem Lebensqualitätsinstrument zu beurteilen, dazu führen, dass diese Endpunkte der Kategorie „nicht schwerwiegend“ zugeordnet werden, dafür das Instrument selber, die Lebensqualität als solche, aber in der Kategorie mit den schwerwiegenden Ereignissen oder der schwerwiegenden Morbidität gleichgestellt wird. Das führt mich dazu, die entsprechende Schlussfolgerung zu ziehen, dass das Instrument selber mehr wert ist als die Summe seiner einzelnen Bestandteile. Da würden wir gerne das IQWiG zurückfragen wollen, wieso so vorgegangen wird, dass bei einem Morbiditätspunkt, der aus einem Lebensqualitätsinstrument hergeleitet wird, dieser in einer spezifische Kategorie zugeordnet wird, die unter denjenigen liegt, in denen man das Ergebnis aus dem gesamten Lebensqualitätsinstrument eigentlich zuordnen würde. Das ist für uns auch methodisch relevant.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dankeschön, Herr Dintsios. – Herr Kaiser, ganz kurz bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ganz kurz, zu zwei Sachen. Ich fange mit dem Letzten an. Das ist hier keine Diskussion des Methodenpapiers des IQWiG. Der G-BA wird seine Einstufung der Ergebnisse vornehmen. Dafür ist das, was wir gemacht haben, an dieser Stelle irrelevant. Aber Sie können diesen Punkt gern bei der nächsten Methodendiskussion des IQWiG einbringen. Bei der letzten Methodendiskussion hat der vfa das nicht eingebracht.

Der andere Punkt, EQ-5D. Sie können den Verbandsvertretern sagen, dass es Sinn macht, die Fragen einzeln auszuwerten und darzustellen, was völlig üblich ist und was man machen könnte. Und Sie können denen dann auch noch sagen, dass sie Analysen vollständig vorlegen für dieses Lebensqualitätsinstrument, so wie es für andere Lebensqualitätsinstrumente, in diesem Fall den QLQ, auch gemacht wurde. Es macht also keinen Sinn, für EQ-5D weniger zu machen als für einen QLQ, also zum Beispiel keine Subgruppenanalysen vorzulegen. Also einfach eine ganz reguläre Auswertung, und dann schauen wir uns an, was man davon verwenden kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dintsios dazu.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Das ist auch in unserer Stellungnahme eingebracht. Ich verweise Herrn Kaiser gerne auf sein anderes Ressort im gleichen Institut. Der EQ-5D ist kein psychometrisches Instrument. Sie können es nicht so auswerten wie andere psychometrisch fundier-

te Instrumente. Er kommt aus der Random Utility Theory und leitet einen Nutzwert her. Das einzige, was Sie mit diesen fünf Dimensionen mit jeweils drei Ausprägungen machen, ist, Sie ordnen die Zustände zu. Das sind 243 Krankheitszustände. Hinterlegt ist eine klassische Regression mit Time Trade-off. Somit ist die Forderung, die Herr Kaiser hier aufstellt – da kann man die Entwickler des EQ-5D gerne befragen, die eine solche Darstellung nur als deskriptive Darstellung vorschlagen –, methodisch nicht zielführend. Sie hat mit der Entwicklung und mit der Verwertung dieses Instruments rein gar nichts zu tun.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich bitte um Verständnis, Herr Dintsios, ich nehme Ihre Äußerungen jetzt zu Protokoll. Ich kann sie nicht bewerten, weil sie so tief in die Methodik hineingehen und es hier offensichtlich auch Schulenkriege innerhalb einzelner Institutionen und über Institutionen hinweg gibt, sodass Sie mich an einer Stelle sehen, wo mir einfach die Intelligenz oder die Kenntnis fehlt, um das jetzt zielgerichtet in eine Diskussion einmünden zu lassen. Wir sind im Übrigen heute nicht hier – ihre Stellungnahme haben wir ja –, den nächsten Rundbrief an die Mitglieder ihres Verbandes vorzubereiten. Herr Kaiser hat eine Antwort gegeben. Wenn sie nicht zufriedenstellend ist, dann, bitte schön, Methodendiskussion beim IQWiG findet regelmäßig statt.

Weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich dem pU noch einmal die Gelegenheit geben, zusammenfassend Stellung zu nehmen und aus Ihrer Sicht es noch einmal darzustellen. Bitte schön, Herr Pfannkuche.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Vielen Dank für die Möglichkeit, ein paar abschließende Worte zu sagen. Wir halten insgesamt fünf Punkte für sehr wichtig und hier noch einmal erwähnenswert. Zum einen bezogen auf die Ausgangsfrage: Welchen Stellenwert hat die LUX-Lung-6-Studie? Unserer Ansicht nach ist diese Studie zu berücksichtigen, da gerade zu einem solch frühen Zeitpunkt nach der Markteinführung die bestverfügbare Evidenz berücksichtigt werden sollte, um ein umfassendes Bild über ein neues Arzneimittel zu erhalten, und das in diesem Fall eben zur Einschätzung der Aussagesicherheit, der Effektmodifikation und den Nebenwirkungen, und das vor allem, weil wir konsistente Effekte zwischen den beiden Studien sehen und es einfach die Möglichkeit bietet, Subgruppeneffekte unabhängig voneinander zu testen.

Das Zweite ist: Der Zusatznutzen ist unabhängig vom Alter. Das zeigt sich beim Vergleich der beiden Studien LUX-Lung-3 und LUX-Lung-6 und auch bei der Variation der Trennwerte. Aus therapeutischer Sicht scheint es hier eher geboten, nach Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand zu schauen.

Der dritte Punkt: Wir sehen keinen Unterschied zwischen den Ethnien. Auch da sind die Studien sehr konsistent.

Der vierte Punkt ist: Die Patientenpräferenzstudie zeigt, dass spezifische Lungenkrebs Symptome eine besondere Bedeutung für die Patienten haben und deswegen bei der Saldierung des Zusatznutzens entsprechend berücksichtigt werden müssten.

Der fünfte Punkt: Die Patientenpräferenzstudie ist eine von mehreren Möglichkeiten, wenn man hier herangeht. Aber es ist eben auch eine Möglichkeit, die man nicht links liegen lassen kann, weil hier systematisch Patienten befragt worden sind.

Wenn ich es unter dem Strich zusammenfasse, worin wir den Zusatznutzen sehen, dann kann ich an dieser Stelle noch einmal festhalten, wir sehen einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation, weil wir im Hinblick auf die Symptomkontrolle, Zeit bis zur Verbesse-

rung, Zeit bis zur Verschlechterung, auf beiden Ebenen einen Vorteil zeigen konnten. Wir konnten einen Vorteil bei der Zeit bis zum Progress, beim progressionsfreien Überleben, zeigen. Ich denke, auch das ist an dieser Stelle sehr erwähnenswert. Wir können einen Vorteil im Hinblick auf die Lebensqualität zeigen, und wir haben keine Signale, dass es einen Schaden aufseiten der Nebenwirkungen gibt. Ich denke, auch das ist bei solchen Therapien ganz wichtig. Zusätzlich haben wir noch den sehr stark ausgeprägten Effekt bei der großen Gruppe der Patienten mit Del-19-Mutation, was das Gesamtüberleben anbelangt.

Dies ist aus unserer Sicht zusammengefasst, was unsere Einschätzung des Zusatznutzens anbelangt. Wenn im Nachgang hierzu noch Fragen bestehen, sind wir gerne bereit, weitere Daten bei Bedarf nachzureichen. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese sehr konstruktive Diskussion. Ich will noch ein persönliches Wort zu den Patientenpräferenzstudien sagen. Sie werden sicherlich von niemandem außer Acht gelassen oder links liegen gelassen. Ich habe nur immer ein sehr großes Problem damit, wenn vorher selektiv bestimmte Endpunkte in den Raum gestellt werden. Der zweite Punkt ist dann die Belastbarkeit solcher Ergebnisse. Nur damit nicht der Eindruck aufkommt, es würde niemanden interessieren, was von Patienten präferiert wird.

Ich danke für die Diskussion, die uns ein Stück weitergeholfen hat in dem Prozess, von dem Herr Kaiser eben mehrfach gesagt hat, dass ihn der G-BA anzustellen hat, nämlich der Bewertung Ihrer Stellungnahmen auf der Basis der vom IQWiG vorgelegten Dossierbewertung. Das werden wir in den nächsten Tagen und Wochen zu bewältigen haben. Es wird sicherlich nicht ganz einfach werden, aber wir werden dann selbstverständlich all das, was hier vorgetragen worden ist, in unsere Betrachtungen einbeziehen.

Danke, dass Sie da waren. Schönen Tag noch. Es hat sich mittlerweile eingetrübt, sollte sich aber nicht auf unser allgemeines Befinden auswirken. Bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 13.04 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2012-B-060 – Afatinib

Stand: August 2013

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

Afatinib

zur Behandlung des EGFR-Mutation-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"</i>
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none"> • Operative Resektion (bei primärer/sekundärer Operabilität) • Strahlentherapie (einschließlich Protonentherapie)
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	<ul style="list-style-type: none"> • noch keine Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V im Anwendungsgebiet NSCLC vorhanden • Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 9: Off-Label-Use vom 21. November 2006: Off-Label-Indikationserweiterung für Carboplatin zur Kombinationstherapie des NSCLC • Beschluss des G-BA über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem NSCLC der UICC Stadien I-III vom 21. Oktober 2010: Aussetzung der Beschlussfassung im Rahmen der Methodenbewertung bis zum 31. Dezember 2015. • Abschlussbericht Protonentherapie beim NSCLC, Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung), 13. Januar 2011
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	<i>nicht angezeigt</i>
<ul style="list-style-type: none"> • [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat. 	<i>nicht angezeigt</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) Quellen: AMIS-Datenbank, Lauer-Taxe, Leitlinien, EMA, www.cellpharm.de
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Afatinib	Anwendungsgebiet laut Zulassung: Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.
Ifofamid L01AA06 (Holoxan®)	Mono- oder Kombinationschemotherapie des inoperablen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. (11-2008)
Pemetrexed L01BA04 (Alimta®)	<i>Nicht zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit überwiegender plattenepithelialer Histologie</i> Kombination mit Cisplatin: - First-line Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Monotherapie: - Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. - Zweitlinientherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. (11-2012)
Gemcitabin L01BC05 (generisch)	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden. (FI Bendacitabin®, 09-2011)
Vindesin L01CA03 (Eldesine®)	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV). (07-2010)
Vinorelbin L01CA04 (generisch)	i.v.: Zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium III oder IV) bei Patienten in gutem Allgemeinzustand. (FI Navelbine®, 02-2012) oral: Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4). (FI Navelbine®, 03-2012)
Etoposid L01CB01 (generisch)	Kombinationstherapie folgender Malignome: - Kleinzelliges Bronchialkarzinom, - Palliative Therapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index >80%). (FI Riboposid®, 01-2012)
Paclitaxel L01CD01 (generisch)	Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin ist für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten indiziert, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind. (FI Paclit®, 09-2012)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) Quellen: AMIS-Datenbank, Lauer-Taxe, Leitlinien, EMA, www.cellpharm.de
Docetaxel L01CD02 (generisch)	Zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie. In Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie. (FI Taxotere® 160, 07-2012)
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 [...]. (FI Mitomycin medac, 07-2012)
Cisplatin L01XA01 (generisch)	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (in Kombination mit Paclitaxel, Gemcitabin, Vinorelbin, Etoposid, Mitomycin+Ifosfamid, Radio-Chemotherapie). (Cisplatin medac, 02-2011)
Carboplatin L01XA02 (generisch)	Off-Label-Indikation: Zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCL) bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen (z.B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) im Rahmen einer Kombinationstherapie. Für die Kombinationstherapie des NSCLC zugelassene Wirkstoffe: Cisplatin, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin. (G-BA-Beschluss vom 21.11.2006, AM-RL Anlage VI)
Bevacizumab L01XC07 (Avastin®)	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. (10-2012)
Gefitinib L01XE02 (Iressa®)	Iressa® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK. (04-2012)
Erlotinib L01XE03 (Tarceva®)	Zur First-Line-Behandlung bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Auch als Monotherapie zur Erhaltungsbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, deren Krankheitszustand nach 4 Behandlungszyklen einer platinbasierten First-Line-Standardchemotherapie unverändert ist. Zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-ICH (Immunohistochemie)-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden. (06-2012)
Crizotinib L01XE16 (Xalkori®)	Xalkori® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). (SPC 24-11-2012)

Synoptischen Evidenzübersicht zur Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Inhalt

Indikation für die Recherche:	295
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	295
Systematische Recherche:	295
Literatur:	329
Anhang:	333

Indikation für die Recherche:

Geplante Zulassung: Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), das eine oder mehrere Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-rezeptors (EGFR) aufweist.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

siehe Übersicht "Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Update-Literaturrecherche zum Anwendungsgebiet NSCLC nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation NSCLC (s.o.) durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf das Jahr 2012 eingeschränkt und die Recherche am 21.11.2012 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, ÄZQ, GIN, NGC, TRIP, Onkopedia.de (DGHO) sowie NICE und NHSC. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen.

Die Recherche ergab 233 neue Quellen (Erstrecherche 266, Gesamt 499), die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 135 Quellen eingeschlossen. Insgesamt wurden 37 Quellen in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

Leitlinien	
<p>AWMF (2010): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms</p> <p>Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten im Stadium IIIB/IV in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) sollte eine <u>Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie</u> zur Verbesserung der Überlebenszeit, der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A). • Bei relevanter Komorbidität (Herzinsuffizienz; Niereninsuffizienz) kann <u>Carboplatin statt Cisplatin</u> eingesetzt werden. Alternativ kann dann auch eine platinfreie Kombination mit Drittgenerationszytostatika eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B). • In der Erstlinienchemotherapie sollten 4 (-6) Zyklen gegeben werden. Es gibt derzeit keine Daten, die im Hinblick auf die Überlebenszeit in der Erstlinienbehandlung eine Erhaltungschemotherapie unterstützen (Empfehlungsgrad B). • Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2) bzw. mit Kontraindikationen gegen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie im Stadium IIIB/IV können eine Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (z. B. <u>Vinorelbin, Gemcitabin</u>) erhalten (Empfehlungsgrad A). • Bei selektionierten Patienten im Stadium IIIB/IV mit Nicht-

	<p>Plattenepithelkarzinom und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) kann daher – unter Berücksichtigung der Kontraindikationen – Bevacizumab in der Erstlinienbehandlung zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B).</p> <p>Systemtherapie (Zweitlinie und weitere) Empfehlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie wird die Durchführung einer Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten empfohlen (Empfehlungsgrad A). Trotz niedriger Ansprechraten kann eine Verlängerung des Überlebens und eine Verbesserung tumorbedingter Symptome erreicht werden. <u>In Phase-III-Studien sind mit entsprechender Evidenz geprüft: Docetaxel, Pemetrexed, Topotecan, Vinflunin, Gefitinib und Erlotinib. Zugelassen für die Behandlung sind allerdings nur: Docetaxel, Pemetrexed (Nicht-Plattenepithelkarzinome) und Erlotinib.</u> • Gefitinib ist bei aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors (insbesondere del. 19; exon 21 L858R) <u>in allen Therapielinien</u>, auch in der Zeitlinientherapie, zur Behandlung zugelassen (Empfehlungsgrad B). In der zulassungsrelevanten Studie erfolgte die Analyse des Mutationsstatus bei Patienten mit einem Adenokarzinom und minimalem Nikotinkonsum (94% Nieraucher). • Bei Patienten, die nach einer Zweitlinientherapie progredient sind, kann eine Drittlinientherapie durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B). • Bei Patienten mit längerfristigem Krankheitsverlauf kann bei entsprechender klinischer Situation und akzeptablem Risikoprofil zur Symptomenkontrolle eine weitere Antitumorthherapie auch nach der Drittlinienbehandlung eingesetzt werden (Empfehlungsgrad D).
<p>Felip et al. 2011: Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy. 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010.</p>	<p><u>First-line therapy in metastatic non-small-cell lung cancer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • First-line chemotherapy should be offered to patients with metastatic NSCLC and PS 0-2. (LoE: I /SoE: A). • The administration of first-line chemotherapy should be offered at diagnosis to asymptomatic patients with metastatic NSCLC. (LoE: III /SoE: C). • Platinum-based chemotherapy is preferred to non-platinum-based chemotherapy in eligible patients with metastatic NSCLC. (LoE: I /SoE: A). • <u>Cisplatin</u> should be used in fit patients with PS 0-1 who have adequate organ function. (LoE: I /SoE: B). • In PS 2 patients either single-agent chemotherapy or platinum-based combinations are valid options. (LoE: I /SoE: B). • There is <u>no standard platinum-based doublet</u> for metastatic NSCLC. In a preplanned subgroup analysis cisplatin/pemetrexed was shown to be superior in nonsquamous histology and inferior in squamous histology as compared with cisplatin/gemcitabine, but without comparison with other doublets. (LoE: I /SoE: A). • Switch <u>maintenance treatment with erlotinib or pemetrexed</u> following completion of first-line chemotherapy is an option. Decision factors for the use of switch maintenance include histology, type and response to first-line chemotherapy, residual toxicity, patient's symp-

	<p>toms and preference. <u>Any patient whose tumour harbors an EGFR activating mutation should receive an EGFR TKI as maintenance, if not yet received as first-line.</u> (LoE: I / SoE: B).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Bevacizumab</u> combined with platinum-based chemotherapy is a treatment option in eligible patients with nonsquamous NSCLC, in particular when carboplatin/paclitaxel combination is the chemotherapy backbone. (LoE: I / SoE: B). • <u>Cetuximab</u> added to platinum-based chemotherapy can be considered a treatment option for <u>patients with EGFR IHC-positive metastatic NSCLC</u>, in particular when cisplatin/vinorelbine is the chemotherapy backbone. (LoE: I / SoE: B). • <u>An EGFR TKI is the preferred first-line treatment in patients whose tumour harbors EGFR mutation.</u> (LoE: I / SoE: A). <p><u>Second-and third-line therapy in non-small-cell lung cancer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Which patients should receive second or third-line therapy?:</u> Second or third-line therapy should be offered to patients with good PS who present with signs of disease progression (radiological and/or clinical) after first or second-line therapy. (LoE: I / SoE: A). • <u>What kind of treatment should be offered in second-line? What kind of treatment should be offered in third-line?:</u> In second-line, <u>chemotherapy or an EGFR TKI</u> can be offered to patients. <u>In third-line, an EGFR TKI may be considered when patients have not received EGFR TKIs previously.</u> Patients in good general condition in third or consequent lines should be entered in clinical studies (LoE: II / SoE: B). • <u>Is second-line therapy indicated in patients with progressive disease during first-line chemotherapy?:</u> <u>Docetaxel, Erlotinib, Gefitinib</u> (harboring an EGFR mutation), or <u>Pemetrexed</u> is considered acceptable as second-line therapy for patients with NSCLC and good PS who progressed during first-line therapy (LoE: I / SoE: B). • <u>Are there any selection criteria for the choice of treatment in second- or third-line NSCLC with regard to histology?:</u> For nonsquamous tumors, data support the use of <u>Pemetrexed or EGFR TKIs</u> (LoE: II / SoE: B). For squamous tumors, data support the use of <u>Docetaxel or EGFR TKIs</u> (LoE: II / SoE: B). • <u>Are there any selection criteria for the choice of treatment in second- or third-line NSCLC with regard to EGFR mutation status?:</u> In the presence of EGFR sensitizing mutations, the use of an EGFR TKI is recommended if not received previously. (LoE: II / SoE: B). Second- or third-line therapy with an EGFR TKI might be considered even in patients with PS 3-4 harboring an activating EGFR mutation (LoE: IV / SoE: C).
<p>NHMRC 2004: Clinical practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Management of Lung Cancer.</p>	<p>Appropriate chemotherapy for treating advanced NSCLC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Combination chemotherapy is preferable to single agent therapy in patients with advanced NSCLC. (LoE I, 1 Literaturstelle) • For patients where combination chemotherapy is contraindicated, single agent therapy with one of the 'new' agents (either a <u>taxane, gemcitabine or vinorelbine</u>) is appropriate. (LoE II, 2 Literaturstellen). <p>The role of second-line chemotherapy and other agents in ad-</p>

	<p>vanced non-small cell lung cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The aim of treatment of advanced NSCLC is palliative. • In selected good performance status patients, secondline chemotherapy with <u>docetaxel may be considered</u> (LoE: II).
<p>NICE 2011: The diagnosis and treatment of lung cancer (update).</p>	<p>Combination treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Offer a cisplatin-based combination chemotherapy regimen for adjuvant chemotherapy. [Neue Empfehlung aus 2011] <p>Chemotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapy should be offered to patients with stage III or IV NSCLC and good performance status (WHO 0, 1 or a Karnofsky score of 80–100), to improve survival, disease control and quality of life. • Chemotherapy for advanced NSCLC should be a combination of a single third generation drug (<u>docetaxel, gemcitabine, paclitaxel or vinorelbine</u>) plus a platinum drug. Either <u>carboplatin or cisplatin</u> may be administered, taking account of their toxicities, efficacy and convenience. • Patients who are unable to tolerate a platinum combination may be offered <u>single-agent chemotherapy with a third-generation drug</u>. • <u>Docetaxel monotherapy should be considered if second-line treatment is appropriate</u> for patients with locally advanced or metastatic NSCLC in whom relapse has occurred after previous chemotherapy.
<p>Azzoli et al. 2010: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer.</p> <p><i>Siehe auch: Pfister et al. 2003: American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non–Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003</i></p>	<p>Second-Line Chemotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate PS when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy.</u> <p>-----</p> <p>Chemotherapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapy is appropriate for selected patients with stage IV NSCLC. • Chemotherapy given to NSCLC patients should be a <u>platinum-based combination regimen</u>. Stage IV NSCLC: First-line chemotherapy given to patients with advanced NSCLC should be a <u>two-drug combination regimen</u>. Non–platinum-containing chemotherapy regimens may be used as alternatives to platinum-based regimens in the first line. <p>Second-line therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Docetaxel</u> is recommended as second-line therapy for patients with locally advanced or metastatic NSCLC with adequate performance status who have progressed on first-line, platinum–based therapy. • <u>Gefitinib</u> is recommended for the treatment of patients with locally

<p>Siehe auch: Azzoli et al. 2011: 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer.</p>	<p>advanced or metastatic non-small-cell lung cancer <u>after failure of both platinum-based and docetaxel chemotherapies.</u></p> <p>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> • In unselected patients, <u>erlotinib or gefitinib</u> should not be used in combination with cytotoxic chemotherapy as first-line therapy; in unselected patients, evidence is insufficient to recommend single-agent erlotinib or gefitinib as first-line therapy; <u>first-line use of gefitinib may be recommended for patients with activating EGFR mutations</u>; if EGFR mutation status is negative or unknown, cytotoxic chemotherapy is preferred. • On basis of results of one large phase III RCT, clinicians may consider addition of <u>cetuximab to cisplatin/vinorelbine in first-line therapy in patients with EGFR-positive tumor</u> as measured by immunohistochemistry; cetuximab may be continued as tolerated until disease progression.
<p>IKNL 2011: Niet-kleincellig longcarcinoom Landelijke richtlijn, Versie: 2.0</p>	<p><u>Allgemeine Hinweise aus der Leitlinie zu EGFR-Mutationen:</u></p> <p><i>Welche molekularen Techniken sind wichtig bei der Behandlungswahl?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • EGFR-Mutationen sind prädiktive Biomarker der Wahl, bei einer Behandlungsempfehlung mit EGFR-TKI. <p><i>Bei welchen histologischen Subtypen muss eine EGFR-Mutations-Analyse vorgenommen werden?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Durchführung einer EGFR-Mutations-Analyse sollte mindestens bei Adenokarzinomen und NSCLC-NOS Patienten, die nicht für eine kurative Therapie in Frage kommen, erfolgen. <p>Behandlung mit EGFR-TKI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit einem Stadium IV NSCLC soll eine Behandlung mit EGFR-TKI's nicht gleichzeitig mit einer Chemotherapie kombiniert werden. • Patienten mit einer aktivierten EGFR-Mutation werden vorrangig mit einem EGFR-TKI als initiale Behandlung therapiert. Wenn eine EGFR-Mutation erst zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wird, soll die Behandlung mit einem EGFR-TKI in der Zweit- oder einer späteren Linie erfolgen. <p>Schlussfolgerung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die zusätzliche Behandlung mit einem EGFR-TKI bei einer Kombinations-Chemotherapie verbessert das Überleben nicht. (Niveau 1: A1 Giaccone 2004; A1 Herbst 2004, 2005; A1 Gatzemeier 2007). • Bei Patienten mit einem Stadium IV NSCLC und einer aktivierten EGFR-Mutation führt eine Behandlung mit EGFR-TKIs gegenüber einer Chemotherapeutischen Behandlung, ungeachtet der Vorbehandlung, zu besseren therapeutischen Ergebnissen. (Niveau 1: A1 Linardou 2008, 2009; Costa 2007; A1 Coate 2009; A2 Mok 2009; B Costa 2007; Morita 2009). • Eine Erstlinienbehandlung mit einem EGFR-TKI bei NSCLC-

Patienten und einer aktivierten EGFR-Mutation führt zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie. (Niveau 2: A2 Mok 2009, A2 Mitsudomi 2010, A2 Inoue 2009).

Adjuvante Chemotherapie bei Stadium IA-III A NSCLC

- Patienten mit einem postoperativen NSCLC Stadium und einem guten Allgemeinzustand (PS: 0-1) sollen eine adjuvante Behandlung mit einer Cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie bekommen.

Chemoradiotherapie bei lokal fortgeschrittenem NSCLC

- Patienten mit einem Stadium III NSCLC und einem PS von 0 /1 müssen mit einer begleitenden Chemoradiotherapie behandelt werden.

Systemische Behandlung Stadium IV NSCLC

- **Chemotherapie bei asymptomatischen Patienten:** Bei Patienten mit einem Stadium IV NSCLC und einem PS von 0-2 soll eine Behandlung mit einer Chemotherapie so schnell wie möglich nach der Diagnosestellung begonnen werden.
- **Platin oder nicht-platinbasierte Kombinationschemotherapie:** Wenn bei Patienten mit einem Stadium IV NSCLC keine Kontraindikationen gegenüber einer Platin-basierenden Kombinationschemotherapie besteht, sollte diese Therapie vorrangig gegeben werden.
- **Cisplatin- oder Carboplatin-basierende Kombinationstherapie:** Patienten mit einem nicht-Plattenepithelkarzinom sollen mit Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum behandelt werden. Bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom und einer bestehenden Kontraindikation gegenüber Cisplatin, kann alternativ Carboplatin gegeben werden.

Standardbehandlung Platin-basierte Kombination: Bei Patienten mit einem Stadium IV NSCLC sollen Platin-basierende Behandlungen mit dem am wenigsten toxischen und zugleich effektiven Zweitmittel kombiniert werden. Die Wahl wird durch den Patienten- und den tumorbezogenen Faktoren bestimmt.

Wahl der Chemotherapie abhängig von der Histologie:

- Bei Patienten mit einem Stadium IV NSCLC und einer bestehenden Indikation für eine systemische Behandlung, muss die Histologie des Tumors die Wahl der Chemotherapie mitbestimmen.
- Bei Patienten mit einem Stadium IV Plattenepithelkarzinom und einer bestehenden Indikation für eine systemische Behandlung, muss nicht mit Cisplatin und Pemetrexed behandelt werden.
- Patienten mit einem Stadium IV nicht-Plattenepithelkarzinom und einer bestehenden Indikation für eine systemische Therapie, werden vorrangig mit Cisplatin und einem Drittgenerationszytostatikum (Gemcitabin ausgeschlossen) behandelt. Es kann auch eine Behandlung mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab erwogen werden.
- Chemotherapie mit einem PS von 2: Patienten mit einem Stadium

IV NSCLC, einer bestehenden Indikation für eine systemische Therapie und einem PS von 2, sollen mit einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie behandelt werden. Bei bestehen einer schwerwiegenden Kontraindikation gegenüber einer Behandlung mit Platin, kann die Behandlung mit einer Monochemotherapie erwogen werden.

Behandlung nach der Erstlinientherapie:

- Patienten mit einer aktivierten EGFR-Mutation sollen mit EGFR-TKIs als Erhaltungstherapie behandelt werden, wenn sie diese nicht vorab als Erstlinientherapie bekommen haben.

Zweitlinientherapie:

Empfehlungen:

- Patienten mit einem progressiven NSCLC (PS 0-2) sollte eine Zweitlinientherapie angeboten bekommen. Es liegt unzureichende Evidenz vor, um eine Chemotherapie vorrangig zu empfehlen.
- Bei Patienten mit einer zweiten oder dritten Progression und einem PS 3, kann eine Behandlung mit Erlotinib in Betracht gezogen werden.

Fazit:

- Docetaxel, Pemetrexed, Topotecan und EGFR-TKI's verbessern das Überleben von Patienten mit einer progressiven Erkrankung nach einer Platinbasierenden Chemotherapie. (Evidenzquellen (Niveau 1): A2 Fossella 2000, A2 Hanna 2004, A2 Shepherd 2005, A2 Thatcher 2005, A2 Ramlou 2006, A2 Kim 2008, A1 Di Maio 2009, Di Maio 2010).
- Eine Kombinationschemotherapie bei Patienten mit progressiver Erkrankung nach einer Platinbasierten Chemotherapie hat keinen Stellenwert. (Evidenzquellen (Niveau 1): A1 Di Maio 2009).
- Es existiert kein Standard-Monochemotherapieschema für Patienten mit einer progressiven Erkrankung nach einer Platinbasierten Chemotherapie außer Erlotinib für Patienten mit einem PS 3 und/oder in der Drittlinientherapie. (Evidenzquellen (Niveau 1): A1 Di Maio 2009).

Anmerkungen:

Die Wahl der Zweitlinienbehandlung wird bestimmt durch eine große Anzahl an Faktoren: a.) Patientenrelevante Faktoren (PS, residuale Toxizität der vorhergegangenen Chemotherapie, die Art der zugeführten Chemotherapie, dem Therapiefreien Intervall und die Bedeutsamkeit der Tumorkontrolle), b.) Tumorrelevante Charakteristiken (z.B. Histologie und **EGFR-Mutation**), c.) die zu erwartende Toxizität der Behandlung.

Choice of Chemotherapy:

For patients with stage IIIB/IV NSCLC and WHO performance status 0-1, the combination of best supportive care and chemotherapy, consist-

<p>Siehe auch: IKNL 2004: Non-small cell lung cancer</p> <p>Nation-wide guideline, Version: 1.0</p>	<p>ing of cisplatin or carboplatin plus a third generation cytostatic agent, improves survival (Level 1) and quality of life (Level 2).</p> <p><u>Evidenz</u>: Level 1-2 : Survival: The Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group 1995; Le Chevalier 1994,Wozniak 1999, Sandler 2000, Gatzemeier 2000, Bonomi 2000, Giaccone 1998, Cardenal 1999, Kelly 2001, Schiller 2001, Scagliotti 2002, Rossel 2002</p> <p>Quality of life: Georgoulas 2001403 , Kosmidis 2002404</p> <p>Second-line treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • For patients with stage IIIB/IV NSCLC and WHO performance status 0-1 with progression following first-line chemotherapy, <u>best supportive care is preferred; additionally, patients may be considered for second-line chemotherapy.</u> <p><u>Evidenz</u>: For patients with stage IIIB/IV NSCLC and WHO performance status 0-1 with progression following platinum-containing chemotherapy, <u>single-agent docetaxel plus best supportive care improves survival (Level 1) and quality of life (Level 3); treatment is considered cost-effective. (Level 1-3: Survival: Shepherd 2000409, Fossella 2000 /Quality of life: Shepherd 2000 /Cost-effectiveness: Leigh 2002).</u></p>
<p>Cheng 2011: Pemetrexed Monotherapy for the Maintenance Treatment of Patients</p>	<p>Target Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adult patients with locally advanced (stage IIIB) or metastatic (stage IV) NSCLC with non-squamous histology who have recently completed first-line platinum-based doublet induction chemotherapy.

<p>with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer</p> <p>with Non-Squamous Histology.</p>	<p>Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Pemetrexed</u> switch maintenance is a reasonable treatment option after platinum-based doublet induction chemotherapy for a select population of patients with non-squamous stage IIIB or IV non-small cell lung cancer. Further research is required to identify patients that may derive benefit from switch maintenance pemetrexed versus those who may safely have a treatment interruption before beginning second-line pemetrexed chemotherapy (Basierend auf einer Phase III Studie → <i>Quelle: Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet. 2009 Oct 24;374(9699):1432-40.</i>) • There are select populations of patients with stage IIIB/IV NSCLC who need a more individualized treatment plan but in whom switch maintenance <u>pemetrexed</u> may not be recommended. This group includes those with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutations-positive tumors. The use of genetic testing for EGFR-activating mutations and the subsequent use of EGFR inhibitors may select out patient populations for a more tailored treatment course.
<p>Noble et al. 2006: Second-line or Subsequent Systemic Therapy for Recurrent or Progressive Non-Small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline.</p>	<p>Target Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • These recommendations apply to adult patients with advanced or metastatic NSCLC that has recurred or progressed following prior systemic therapy. <p>Recommendations and Key Evidence:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Single-agent <u>docetaxel</u> (Taxotere®) at a dose of 75 mg/m² every three weeks is recommended as second-line therapy for patients with recurrent or progressive NSCLC and adequate performance status (0-2) (<i>Evidenz: Basierend auf zwei Phase III Studien</i>). • Single-agent <u>pemetrexed</u> (Alimta®) at a dose of 500 mg/m² every three weeks is also an option for second-line therapy of recurrent or progressive disease, if available. This chemotherapy should be administered with vitamin supplements: oral folic acid 350-1,000 mcg daily and intramuscular vitamin B12 1,000 mcg every nine weeks, beginning between one to two weeks before, and continuing until three weeks after chemotherapy (<i>Evidenz: Basierend auf einer Phase III Studie</i>) • Oral <u>topotecan</u> at a dose of 2.3 mg/m² administered day 1-5 every three weeks is not recommended for second-line therapy of recurrent or progressive disease (<i>Evidenz: Basierend auf einer Phase III Studie</i>) • <u>Docetaxel</u> administered at a dose of 33.3-40 mg/m² (for six weeks on an eight-week cycle or for three weeks on a four-week cycle) may be considered in patients at <u>high risk of hematologic toxicity</u> or with a previous history of febrile neutropenia using the three-weekly docetaxel schedule (<i>Evidenz: Basierend auf 4 RCTs</i>) • <u>Combination chemotherapy</u> (docetaxel-based or other) is <u>not currently recommended</u> as second-line or subsequent therapy for recurrent or progressive disease (<i>Evidenz: Basierend auf kleinen Studien</i>) • <u>Erlotinib</u> at a dose of 150 mg/day is recommended as third-line therapy for patients with advanced recurrent or progressive NSCLC who

	<p>maintain a good performance status <u>following previous platinum-based and docetaxel (or pemetrexed) chemotherapy</u>. Erlotinib is also an option for second-line therapy, particularly in patients who are not candidates for chemotherapy or for those with <u>progression after first-line docetaxel-platinum chemotherapy</u> (<i>Evidenz: Basierend auf einer Phase III Studie</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Gefitinib</u> at a dose of 250 mg/day <u>may be considered</u> for second-line and subsequent therapy only for selected symptomatic <u>patients who are not candidates for chemotherapy and for whom erlotinib is not available</u> (<i>Evidenz: Basierend auf einer Phase III Studie</i>)
<p>Feld et al. 2006: Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors, Gefitinib (Iressa®) and Erlotinib (Tarceva®), in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline.</p>	<p>Target Population:</p> <p>This practice guideline applies to adult patients with non-small cell lung cancer. The focus of the practice guideline is on treatment for recurrent or relapsed disease, although evidence for the effectiveness of first-line treatment is reviewed where available. Most of the initial use for these compounds will be as second- or third-line treatment.</p> <p>First-line Treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> • The <u>addition of gefitinib or erlotinib to chemotherapy is not recommended</u> in combination with chemotherapy or as maintenance therapy following chemoradiation as first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. <p><u>Evidenz:</u> 4 RCTs with more than 1,000 patients with advanced non-small cell lung cancer to standard first-line chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin or paclitaxel plus carboplatin) with or without the addition of an EGFR inhibitor. The addition of gefitinib or erlotinib to chemotherapy did not significantly improve overall survival or time to disease progression, and, where reported, symptom control did not differ significantly between treatments.</p> <p>Recommendations and Key Evidence:</p> <p>Treatment for Relapsed or Recurrent Disease</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insufficient evidence exists to recommend the use of gefitinib or erlotinib over docetaxel as routine second-line treatment for relapsed or recurrent non-small cell lung cancer. • <u>Gefitinib monotherapy</u>, if available, may be considered as a second-line and subsequent treatment option for selected symptomatic patients with advanced non-small cell lung cancer who are not candidates for chemotherapy and for whom erlotinib is not available (<i>Evidenz: Basierend auf einem RCT</i>). • <u>Erlotinib monotherapy</u> is recommended as third-line treatment for non-small cell lung cancer patients who have failed previous chemotherapy and who maintain a good performance status. Erlotinib is also an option for second-line therapy for patients who are not candidates for second-line chemotherapy (<i>Evidenz: Basierend auf einem RCT</i>). • Preliminary data from a randomized trial suggest that a survival benefit may be associated with gefitinib compared with placebo in patients who have never smoked or those of Asian origin. • EGFR mutations have also been associated with responsiveness to EGFR inhibitors. In one placebo-controlled randomized trial, the survival benefit of erlotinib over placebo did not differ significantly between patients with mutations and those without EGFR mutations. At this time, there is insufficient data to indicate that EGFR inhibitors

	<p>should be restricted to a specific subset of patients.</p>
<p>D'Addario et al. 2010: Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup.</p> <p>Update dieser Leitlinie: Peters 2012: Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup</p>	<p>First-line therapies:</p> <ul style="list-style-type: none"> • One large randomized clinical trial showed a survival benefit with the addition of <u>cetuximab to a combination of vinorelbine-cisplatin in EGFR-protein-expressing patients</u> with PS0–2 independent of histology [LoE: II, B]. • First-line <u>treatment with a TKI (erlotinib or gefitinib)</u>, is an option in patients with tumours harbouring an activating EGFR mutation in Exon 19 and/or 21 [LoE: III, B]. • To date, other molecular markers (except for activating EGFR mutation for consideration of first-line use of gefitinib and erlotinib) should not be used for treatment decisions. • Poor performance status (PS3-4) patients should be offered best supportive care [LoE: II, B]. <u>In PS3 patients with EGFR mutated NSCLC TKI treatment (erlotinib or gefitinib) may be justified</u> [LoE: V, D]. <p>Second-line/third-line therapies:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Second-line treatment improves disease-related symptoms and survival in patients with PS0-2 [<u>docetaxel, pemetrexed (non-squamous histology only), gefitinib</u>]; the same is true for <u>erlotinib in second-line patients who cannot tolerate chemotherapy and third-line patients with PS0-3</u> [LoE: I, A]. • Second-line combination regimens have demonstrated higher response and progression-free survival but no improvement of overall survival compared with single-agent treatments in a recent meta-analysis [LoE: I, A]. <p>-----</p> <p>Activating (sensitizing) epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations are predictive for response to the EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) <u>gefitinib and erlotinib</u> and result, in this context, in an improved response rate (RR) and progression-free survival (PFS) in combination with better tolerability of treatment and a better quality of life (QoL) when compared with chemotherapy as first-line therapy, as demonstrated in several randomized trials.</p> <p>Treatment of stage IV NSCLC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemic therapy should be offered to all stage IV NSCLC patients with a PS 0–2 [LoE: I, A]. <p>First-line therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Several meta-analyses have showed higher RRs for <u>cisplatin</u> combinations when compared with carboplatin combinations. The overall survival (OS) was significantly superior for cisplatin in the subgroup of non-squamous tumors and in patients treated with third-generation regimens, including gemcitabine and taxanes in one metaanalysis [LoE: I, B]. Cisplatin-based chemotherapy is associated with more digestive, and neuro- and nephrotoxicity; while hematotoxicity is more often observed with carboplatin. • <u>Pemetrexed</u> is preferred to gemcitabine in patients with nonsquamous tumors, based upon a survival benefit demonstrated in a pre-planned subgroup analysis of one large randomized clinical trial

[LoE: II, B]. Pemetrexed use should be restricted to non-squamous NSCLC in any line of treatment.

- According to a randomized clinical trial, bevacizumab improves OS when combined with a paclitaxel–carboplatin regimen in patients with non-squamous histology NSCLC and PS 0–1 and may be offered after the exclusion of contraindications [LoE: I, A]. While its addition to gemcitabine-cisplatin improved the RR and PFS, but not the OS in a subsequent phase III trial, two meta-analyses showed a consistent substantial improvement of the RR, PFS, and OS for the combination of bevacizumab- and platinum-based chemotherapy compared with platinum-based chemotherapy in eligible patients with non-squamous NSCLC. Therefore, the combination of bevacizumab and other platinum-based chemotherapies may be considered in eligible patients [LoE: I, A].
- A randomized phase III trial demonstrated an OS benefit of cetuximab when delivered with vinorelbine-cisplatin in EGFR-expressing NSCLC patients with PS 0–2, independently of histology; however, this did not lead to regulatory approval [LoE: I, B].
- A subset analysis reported that quantitative evaluation of EGFR expression by immunohistochemistry (H-score) identified a subgroup of patients with high **EGFR expressing tumors** who selectively benefited from the addition of cetuximab to chemotherapy. Prospective H-score data are, however, lacking.
- Non-platinum-based combination chemotherapy with third generation agents should be considered only if platinum therapy is contraindicated. Several meta-analyses show lower RRs for non-platinum combinations, with one of them showing inferior survival [LoE: I, A].

Maintenance treatment:

- Decisions about maintenance must take into account the histology, response to platinum-doublet chemotherapy, remaining toxicity after first-line chemotherapy, PS, and patient preference [LoE: I, B].
- Any patient with a tumor bearing an activating (sensitizing) **EGFR mutation should receive an EGFR TKI as maintenance**, if not received as a first-line therapy [LoE: II, A].

Second-line treatment:

- Patients clinically or radiologically progressing after first-line chemotherapy, irrespective of the administration of maintenance or adjuvant chemotherapy, with a PS 0-2, should be offered second-line chemotherapy. Combination regimens failed to show any benefit over single-agent treatments. Single agents improve disease-related symptoms and survival. Comparable options as the second-line therapy consist of Pemetrexed – for a non-squamous histology only – or docetaxel [LoE: I, B].
- Erlotinib was shown to improve the OS in second-line or in third-line NSCLC patients of all histologies not eligible for further chemotherapy, including patients with PS 3. Erlotinib was shown to be equivalent to pemetrexed or docetaxel in refractory (progression during the four cycles of a standard platinum-based chemotherapy doublet) patients in a randomized trial [LoE: I, B].
- Gefitinib was proved noninferior to docetaxel in a large randomized trial with a better toxicity profile and QoL. Finally, still unpublished data show a comparable outcome with pemetrexed or erlotinib.
- Any patient with a tumor bearing an activating (sensitizing) **EGFR mutation should receive an EGFR TKI as second-line therapy, if**

	<p>not received previously [LoE: I, A].</p> <p>Subsequent lines of treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients who progress after second-line chemotherapy may be candidates for further treatment. <u>Evidence is available only for erlotinib</u>, which is indicated for EGFR WT patients who have not yet received EGFR TKIs, with PS 0-3 [LoE: II, B]. • Any patient with a tumor bearing an activating (sensitizing) EGFR mutation should receive an EGFR TKI in any line of therapy, if not received previously [LoE: I, A].
<p>Socinski, 2007: Treatment of Non-small Cell Lung Cancer, Stage IV: ACCP Evidence-Based Clinical (2nd Edition).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • In patients with stage IV NSCLC and good PS, two-drug combination chemotherapy is recommended. The addition of a third cytotoxic chemotherapeutic agent is not recommended because it provides no survival benefit and may be harmful. (GoR 1A) • <u>Bevacizumab</u> improves survival combined with carboplatin and paclitaxel in a clinically selected subset of patients with stage IV NSCLC and good PS (nonsquamous histology, lack of brain metastases, and no hemoptysis). In these patients, addition of bevacizumab to carboplatin and paclitaxel should be considered a therapeutic option. (GoR 1A) • In patients with stage IV NSCLC and a PS of 2, chemotherapy is recommended on the basis of defined response rates and symptom palliation. (GoR 1B) • In patients with stage IV NSCLC and a PS of 2, <u>no specific recommendation can be given with regard to the optimal chemotherapeutic strategy</u>. A single phase III trial showed a survival benefit to a carboplatin-based doublet compared with a single agent in a prospectively planned subset analysis. (GoR 2C)
<p>De Marinis et al. 2011: Treatment of advanced NSCLC: Italian Ass. of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guideline.</p>	<p>Role of Cisplatin or Carboplatin as first line-treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> • Platinum-based (<u>cisplatin or carboplatin</u>) chemotherapy is the standard treatment for adult patients with advanced NSCLC, with good performance status (PS 0-1). Chemotherapy should be stopped at disease progression or after 4 cycles in patients who do not obtain an objective response, and continued for maximum 6 cycles in patients achieving an objective response. Treatment options are different according to tumour histotype (squamous versus non squamous). <ul style="list-style-type: none"> ○ Treatment options for patients with squamous tumour: Patients with advanced squamous NSCLC are eligible for first-line platinum-based doublets with a third-generation drug, with the exception of pemetrexed. ○ Treatment options for patients with non-squamous tumours: Patients with advanced non-squamous NSCLC are eligible for first-line platinum-based doublets with a third-generation drug, including pemetrexed. Bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel or cisplatin plus gemcitabine is a further option for patients considered eligible to this therapy. Carboplatin plus paclitaxel should be considered the chemotherapy backbone for bevacizumab. (LoE IA, GoR A) • <u>Third-generation cisplatin-based</u> regimens are recommended for the treatment of advanced NSCLC patients, with PS 0-1 and without major co-morbidities. Where the use of cisplatin is contra-indicated

third-generation carboplatin-based regimens are a valid therapeutic option. (LoE IA, GoR A)

Role of EGFR-TKI as first-line treatment:

- Gefitinib is recommended as first-line therapy of **patients with EGFR mutation positive NSCLC**. EGFR analysis is recommended, if adequate tumour sample is available, especially in patients selected on the basis of clinical and/or pathological characteristics known to be associated with higher frequency of EGFR mutation (never or former smokers, adenocarcinoma). (LoE IB, GoR A)

Role of maintenance therapy

- In patients with advanced non-squamous NSCLC who have an objective response or a stable disease after completing first-line treatment consisting of 4 cycles of platinum-based chemotherapy, not including pemetrexed, maintenance therapy with pemetrexed can be considered (if allowed by reimbursement procedures) and discussed with patients. (LoE IB, GoR A)
- In patients with all histotypes advanced NSCLC who have stable disease after completing first-line chemotherapy consisting of 4 cycles of platinum-based chemotherapy, maintenance therapy with erlotinib can be considered (if allowed by reimbursement procedures) and discussed with patients. (LoE IB, GoR A)

Which treatment for PS 2 patients?

- First-line chemotherapy is recommended in patients with advanced NSCLC and ECOG PS 2 because it is associated with a significant benefit in overall survival and quality of life, compared to BSC alone. (LoE IA, GoR A)
- Single-agent third-generation drug is a reasonable option. Combination chemotherapy with carboplatin or low doses of cisplatin is a reasonable alternative. (LoE IB, GoR B)
- In PS 2 patients, with **EGFR mutation positive advanced NSCLC**, gefitinib is the recommended treatment. (LoE IB, GoR A)

Which is the second-line therapy?

- In patients with advanced NSCLC, after failure of first-line treatment, single-agent treatment with docetaxel or pemetrexed (the latter limited to non-squamous tumours) is recommended. (LoE IB, GoR A)
- In patients with advanced NSCLC, progressing after first-line treatment, combination chemotherapy is not recommended. (LoE IA, GoR A)

Chemotherapy or EGFR inhibitors for second-line treatment?

- In patients with advanced NSCLC and EGFR mutation negative or unknown status, with progressive disease after first-line treatment chemotherapy (docetaxel or pemetrexed in non-squamous histology) or erlotinib should be offered. There are no conclusive data to help the choice between chemotherapy and erlotinib. (LoE IB, GoR A)
- In patients with advanced NSCLC, with progressive disease after

	<p>second-line treatment erlotinib is the drug of choice, if not administered previously, because is the only approved for use in clinical practice as third-line treatment. (LoE IB, GoR A)</p> <p>Vgl. auch Abbildungen im Anhang</p>
Cochrane Reviews	
<p>Bonfill et al. 2009: Second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer.</p> <p>Chemotherapie</p> <p>vs.</p> <p>Placebo oder konventionelle supportive Therapie</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs und CCTs mit Metaanalyse.</p> <p>Population: Vorbehandelte nicht-kleinzellige Lungenkarzinom Patienten (<i>Hinweis: Keine Einschränkung hinsichtlich der Anzahl an vorherigen Chemotherapien bzw. dem Krankheitsstadium</i>)</p> <p>Vergleich: Jede Zweitlinienchemotherapie (<i>Keine Einschränkungen in: Mono- oder Kombinationstherapie, Dosierung, Anzahl an Zyklen, adjuvante, neoadjuvante oder primäre Therapie</i>) vs. Placebo oder eine konventionelle supportive Therapie.</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Lungenkrebsmortalität, Mortalität (jede Ursache), Überleben. • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Krankheitsfreies Überleben (in Wochen), Lebensqualität, Funktionsstatus, Ansprechrate (komplett¹/partiell²), Behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse <p>Ergebnisse (basierend auf einer Studie mit 204 Patienten):</p> <p>Vergleich in der Studie: Docetaxel vs. Best Supportive Care (BSC).</p> <p><i>Hinweis: Nach einer sehr hohen Toxizitätsrate unter Docetaxel 100 mg/m², wurde die Dosierung auf 75 mg/m² gesenkt. 81% Patienten in der BSC Gruppe befanden sich in Stadium IV, verglichen mit 76% in der Chemotherapie Gruppe. In beiden Gruppen hatten ca. 75% lediglich eine chemotherapeutische Behandlung zuvor bekommen.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Überleben:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Es zeigte sich unter Docetaxel eine Verlängerung des Überleben von 2.4 Monaten [Median: 7.0 Monate (5.9 für 100 mg/m² und 7.0 für 75 mg/m²) vs. 4.6 Monate]. ○ Die Überlebensrate unter Docetaxel lag nach einem Jahr bei 29% Patienten (19% für die 100 mg/m² subgruppe und 37% für die 75 mg/m² subgruppe) vs. 19% unter BSC. • <u>Mortalität:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ 6 Patienten (5 in der hohen Dosierung und 1 Patient in der niedrigeren Dosierung) unter der Chemotherapie starben innerhalb von 30 Tagen an Ursachen, die nicht im Zusammenhang mit einer progressiven Erkrankung standen: fatale

Neutropenien und/oder Pneumonien.

- Lebensqualität:
 - Nicht in diesem Review berücksichtigt (Hinweis: Berichtet in Sheperd 2000).
- Response:
 - Ca. 6 % der Patienten unter der Chemotherapie erreichten ein partielles Ansprechen, während 0% ein komplettes Ansprechen aufwiesen. Die Gesamtdauer des Ansprechens betrug dabei 26.1 Wochen (basierend auf 84 Patienten).
- Nebenwirkungen:
 - 6 Patienten starben innerhalb von 30 Tagen unter der Chemotherapie (5 in der hochdosierten und 1 Patient in der niedrig dosierten) aufgrund von tödlichen Neutropenien und Pneumonien.
 - Hämatologische Nebenwirkungen inkl. Grad 3-4 Neutropenien, kamen allgemein bei 76% der Patienten unter Docetaxel (86% bei 100 mg/m² und 67% bei 75 mg/m²).
 - Febrile Neutropenien kamen bei 22% (N=11) unter Docetaxel 100 mg/m² vor und bei 1.8% (N=1) bei 75 mg/m².
 - Grad 3-4 Anämien kamen bei 16.3% in der Docetaxel 100 mg/m² und bei 5.5% unter der niedrigeren Dosierung vor.
 - Zusätzlich traten häufiger nicht hämatologische Nebenwirkungen unter der Chemotherapie im Vergleich zu BSC auf. Dabei Asthenie (100 mg/m²: 61.2%; 75mg/m²: 54.5%), Diarrhö (100 mg/m²: 30.6%; 75mg/m²: 36.4%), Fieber (100 mg/m²: 36.7%; 75mg/m²: 61.8%), Infektionen (100 mg/m²: 36.7%; 75mg/m²: 30.9%), Übelkeit (100 mg/m²: 34.7%; 75,g/m²: 36.4%), neurosensorische Veränderungen (100 mg/m²: 26.5%; 75mg/m²: 20%), pulmonale Toxizitäten (100 mg/m²: 53.1%; 75mg/m²: 38.2%), Stomatitis (100 mg/m²: 26.5%; 75mg/m²: 25.5%), Erbrechen (100 mg/m²: 26.5%; 75mg/m²: 23.6%).
 - Wenn nur Nebenwirkungen mit Grad 3-4 berücksichtigt wurden, waren die Häufigkeiten unter der Chemotherapie höher, im Vergleich zu BSC (Hinweis: wenn auch allgemein niedriger).

Kommentare:

- Unzureichende Informationen über die Methode der Randomisierung und der verdeckten Zuteilung.
- Unzureichende Informationen über Studienabbrüche.
- Kleiner Stichprobenumfang in der Studie.
- Daten zur Lebensqualität nicht vorhanden.

Hinweis zu weiteren Therapien:

'All studies where second-line chemotherapy was administered either for local or regional recurrence, metastasis or lack of response, were included. Any chemotherapy administered as "third-line", "fourth-line", etc... were also considered for inclusion. Although the need to conduct a separate subgroup analysis by the interval between chemotherapy treatments or response to previous courses of different chemotherapies was planned, in view of the lack of evidence this was not possible.'

	<p>¹<i>Komplettes Ansprechen: 'total disappearance of all known disease, over a period of at least 4 weeks.'</i></p> <p>²<i>Partielles Ansprechen: 'in the case of bi-dimensionally measurable disease, reduction of at least 50% in the sum of the products of the greatest perpendicular diameters of all measurable lesions, determined through two observations not more than 4 weeks apart. In the case of uni-dimensionally measurable disease, reduction of at least 50% in the sum of the greatest diameters of all lesions, determined through two observations not more than 4 weeks apart.'</i></p>
<p>Debaldo et al. 2009: Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease.</p> <p>Monochemotherapie vs. Kombinationschemotherapie</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit einer Metaanalyse.</p> <p>Population: Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom.</p> <p>Vergleich: Monochemotherapie (jede) vs. eine Kombinationschemotherapie <u>bzw.</u> eine Kombinationschemotherapie vs. eine Dreifachkombinationschemotherapie</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Ansprechrates • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Überleben; Nebenwirkungen (Grad 3-4) <p>Ergebnisse (basierend auf 65 Studien mit insgesamt 13.601 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Zweifachkombinationschemotherapie vs. Monochemotherapie:</u> Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie hinsichtlich der Ansprechrates (OR: 0.42, 95%KI: 0.37 - 0.47, P < 0.001) und der 1-Jahres Überlebensrate (OR: 0.80, 95% KI 0.70 - 0.91, P < 0.001). Der mediane Überlebens Ratio lag bei 0.83 (95% KI 0.79 - 0.89, P < 0.001). • <u>Zweifachkombinationstherapie vs. Dreifachkombinationstherapie:</u> Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter der Dreifachkombinationstherapie hinsichtlich der Ansprechrates (OR: 0.66, 95% KI 0.58 - 0.75, P < 0.001), nicht jedoch für die 1-Jahres Überlebensrate. <p><u>Hinweis zur Erstlinien Therapie:</u> <i>'Currently, most cancer practitioners use platinum-based doublet chemotherapy as first-line treatment of patients with stage IIIB and IV NSCLC.'</i></p> <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hohes Maß an fehlenden Daten. • Teils hohe Heterogenität zwischen den Studien. • Bei der Analyse zur Überlebensrate, wurde der Median anstatt der Hazard Ratio (basierend auf individuellen Daten) genutzt.

Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte	
Tyrosinkinase-Inhibitoren vs. Chemotherapie	
<p>Petrelli et al. 2012: Effi- cacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR- mutated non-small-cell lung cancer: a meta- analysis of 13 random- ized trials.</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC und EGFR-Mutation, die entweder in der <u>Erstlinie</u> oder in späteren Behandlungslinien mit Erlotinib oder Gefitinib behandelt wurden</p> <p>Vergleich: TKIs (allein oder + Chemotherapie) vs. Chemotherapie (Docetaxel+Cisplatin; Paclitaxel+Carboplatin; Gemcitabine+Carboplatin) oder Placebo</p> <p>Endpunkte: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Objective Response Rate</p> <p>Ergebnisse (auf Basis von 13 RCTs mit 1260 Patienten): Alle Studien waren Phase-III-Studien, davon 8 mit TKIs in der Erstlinientherapie, 4 mit TKIs als Zweit- oder Drittlinientherapie und 1 mit TKIs als Erhaltungstherapie. In 8 Studien wurde in der Verumgruppe Gefitinib gegeben, in 5 Studien Erlotinib. 4 Studien inkludierten europäische und asiatische Patienten, in 9 Studien wurde ausschließlich in westlichen Ländern rekrutiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • EGFR TKIs increase the chance of obtaining an objective response almost 2-fold when compared with chemotherapy (RR= 2,06; 95% CI 1,66 – 2,56). The response rate was 70% vs. 33.2% <u>in first-line trials</u>. In 3 <u>second-line trials</u>, response rates were 47.4% vs. 28.5%, with a benefit similar to first-line trials (RR= 1,79; 95% CI 1,04 – 3,09). • EGFR TKIs reduced the hazard of progression by 70% in all trials (HR= 0,30; 95% CI 0,22 – 0,42) and by 65% in <u>first-line trials only</u> (HR= 0,35; 2p < .00001). Overall, however, they <u>do not improve survival</u> (HR= 0,96; 95% CI 0,76 – 1,21). <p><u>Anmerkung der Autoren zum Overall Survival und zu Toxizität (aus dem Diskussionsteil):</u></p> <p>Overall Survival: EGFR mutation status is confirmed to be a strong predictor of response and PFS. However until now EGFR mutation did not appear to be a predictive factor for differential survival between EGFR TKIs and chemotherapy. This may be due to the</p>

crossover effect in the population taking the EGFR TKI after progression on chemotherapy arms (60% of patients in the Mok trial received gefitinib after chemotherapy failure). Postprogression treatments may have diluted the survival effect and make improvement of the OS endpoint a difficult outcome to obtain.

Toxizität: The choice of an EGFR TKI in a first-line setting has now, without any doubt, produced a strong level of evidence in patients who had positive test results for a mutation in their NSCLC specimens, both from a safety and efficacy (RR and PFS) point of view. The substantial minimal burden of toxicity of EGFR TKIs (mainly cutaneous and gastrointestinal effects) should especially lead to a preference for these agents in patients with poor performance status or contraindications for chemotherapy or in elderly patients who are unable to tolerate platinum agents.

Schlussfolgerung der Autoren:

- These results (OS) are likely to be influenced by crossover treatments that formally abrogate any survival gain.
- The paradigm of up-front treatment in this setting has to be shifted from platinum-based chemotherapy to molecular targeted therapies.
- NSCLCs harboring EGFR mutations derive greater benefit from erlotinib or gefitinib than from chemotherapy. All patients affected by NSCLC with an EGFR-positive mutation test result must be offered the opportunity to be treated with an EGFR TKI upfront or during the natural course of the disease if not previously exposed.

Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.

Hinweis: alle 5 RCTs waren auch in der Analyse von Petrelli enthalten

Vergleich: TKIs vs. Chemotherapie (Docetaxel+Cisplatin; Paclitaxel+Carboplatin; Gemcitabine+Carboplatin)

Endpunkte: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Objective Response Rate

Ergebnisse zu den nach EGFR-Status selektierten Patienten (basierend auf 5 Studien):

- The ORR and PFS were better for TKIs than for chemotherapy in patients with an EGFR mutation. The ORR was 0.47 (95%CI 0,41-0,55), and the HRs of the PFS and OS were 0.36 (95%CI 0,31-0,43) and 1.00 (95%CI 0,79-1,27; nicht signifikant), respectively.

siehe auch:

Xu et al 2012: **Can EGFR-TKIs be used in first line treatment for advanced non-small cell lung cancer based**

Schlussfolgerungen der Autoren:

- Advanced NSCLC patients with an EGFR mutation benefit most from TKIs.

<p>on selection according to clinical factors? A literature-based meta-analysis.</p> <p>Siehe auch Gao et al. 2011:</p> <p>Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • EGFR-TKI treatment is justified for patients with unknown EGFR status, and those who cannot tolerate chemotherapy owing to age, poor performance status (PS) or other medical conditions, when selected according to clinical factors in the first-line setting. <p>-----</p> <p>Diesem Review liegen bis auf 2 RCTs die gleichen Studien zu Grunde wie bei Petrelli (2012) und Xu (2012). Die Ergebnisse fallen daher ähnlich aus wie bei den oben beschriebenen Reviews.</p> <p>Daher kommen auch hier die Autoren zu dem Schluss, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comparing with first-line chemotherapy, treatment of EGFR-TKI achieved a statistical significantly longer PFS, higher ORR and numerically longer OS in the advanced NSCLC patients harboring activated EGFR mutations, thus, it should be the first choice in the previously untreated NSCLC patients with activated EGFR mutation
<p>Liu et al. 2011: The safety and efficacy of EGFR TKIs monotherapy versus single-agent chemotherapy using third-generation cytotoxics as the first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status.</p>	<p>Sytematischer Review mit gepoolter Analyse anhand von randomisierten und nicht-randomisierten Phase II und Phase III Studien.</p> <p>Vergleich: TKIs Monotherapie vs. Single-agent Chemotherapie mit Cytostatika der 3. Generation (Gemcitabine, Vinorelbine, Taxane) als <u>Erstlinien-Therapie</u></p> <p>Population: Chemotherapie-naive Patienten mit fortgeschrittenem NSCLS und schlechtem Allgemeinzustand (PS 2)</p> <p>Endpunkte: Response Rate, Disease control Rate (Overall Re-</p>

	<p>sponse und Stable Disease)</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 15 Studien mit 1.425 Patienten, davon 30 mit EGFR-Mutation):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Targeting poor PS patients, we found that the pooled response rate (95% confidence interval) to EGFR TKIs for unselected population was 6% (3-8%), not substantially different from 9% (6-13%) reported by single-agent chemotherapy trials using third-generation cytotoxics. Für die 30 EGFR-Mutation-Positiven Patienten lag die Response Rate bei 66% (46-81%). • However, EGFR TKIs had better disease control rates with a pooled estimate of 40% (33-47%), significantly higher than 30% (20-41%) of the cytotoxics. Für die 30 EGFR-Mutation-Positiven Patienten lag die Disease-Control Rate bei 90% (75-99%). • Single-agent chemotherapy trials enrolling both elderly and poor PS patients had better results with the pooled response rate and the pooled disease control rate was 13% (11-16%) and 41% (36-46%) respectively. • For safety information, despite both treatments were well-tolerated, the toxicity profile of EGFR TKIs was clearly more favorable than that reported by chemotherapy. The severe hematological adverse events related to EGFR TKIs treatment were rare. EGFR TKIs also tended to be more effective in improvement of symptoms or quality-of-life (QOL). <p>Schlussfolgerung der Autoren:</p> <p>Although, both of the treatments had low response rates, EGFR TKIs tended to be more effective in control of tumor progression, reduction of therapy-related toxicities, improvement of symptoms or quality-of-life in the first-line treatments of advanced NSCLC patients with poor PS.</p> <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die meisten Studien waren einarmige Studien. Es wurden keine Studien mit einem direkten Vergleich von EGFR TKIs vs. Chemotherapie mit Zytostatika der 3. Generation ermittelt. • Darüber hinaus variierten die Studien stark hinsichtlich Dosierung der Chemotherapie, während die Darreichung der TKIs gleich war: Gefitinib (250 mg/d) und Erlotinib (150 mg/d) einmal täglich oral. • Hinsichtlich des EGFR-Mutationsstatus ist zu beachten, dass nur eine Gefitinib-Studie Patienten mit EGFR Mutation (Exon 18-21 Mutation) selektiv rekrutiert hat. In diese Studie wurden darüber hinaus mehr Frauen, Patienten mit PS 3-4 und Stadium IV eingeschlossen.
<p>Bria et al. 2010: Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyro-</p>	<p>Design: Metaanalyse zur Evaluation des Nutzens von EGFR-TKIs bei EGFR-positiven Patienten .</p> <p>Vergleich: TKIs vs. Chemotherapie (Carboplatin+Paclitaxel, Cisplatin+Gemcitabin, Cisplatin+Docetaxel, Carboplatin+ Gemcitabin)</p>

<p>sine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis.</p>	<p>Endpunkte: PFS und OS als primäre Endpunkte; ORR und Toxizität als sekundärer Endpunkte</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 5 Studien; zwei davon retrospektiv mit N(total)=508 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich eine stat. signifikante Verbesserung des PFS und ORR unter einer Therapie mit TKIs, verglichen mit einer chemotherapeutischen Behandlung (PFS: HR: 0,45; 95%KI: 0,36-0,58; p<0.0001 / ORR: HR: 2,08; 95%KI: 1,75-2,46; p<0,0001). Gleichzeitig wurden Grad 3-4 Neutropenien unter der Therapie mit Gefitinib stat. signifikant reduziert (RR: 0,012; 95%KI: 0,002-0,059; p<0.0001). • Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigten sich keine Unterschiede. • Hinweis: Die Raten an exon-19 Mutationen, das weibliche Geschlecht, und der Nichtraucher-Status wurden als zusätzliche Prädiktoren der Endpunkte identifiziert. <p>Anmerkung der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übertragbarkeit (vorrangig asiatische Population in den Studien) • Fehlender Nachweis hinsichtlich dem Gesamtüberleben • Nicht alle Studien waren prospektiv
<p>Spezifische TKI (Erlotinib oder Gefitinib) vs. Chemotherapie/Placebo</p>	
<p>Morita et al. 2009: Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations.</p>	<p>Systematischer Review klinischer Studien aus Japan</p> <p>Vergleich: Gefitinib Monotherapie vs. Chemotherapie</p> <p>Population: Chemotherapie-naive Patienten mit fortgeschrittenem NSCLS und schlechtem Allgemeinzustand (PS 2)</p> <p>Endpunkte: Progressionsfreies Überleben, Overall Response Rate</p> <p>Ergebnisse (auf der Basis von 7 Studien mit 148 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • The overall response rate to gefitinib was 76.4% [95% CI 69,5-83,2]. The median progression-free survival and overall survival were 9.7 months (95% CI 8,2-11,1) and 24.3 months (95% CI 19,8-28,2), respectively. • Good performance status and chemotherapy-naive status were significantly associated with a longer progression-free survival or overall survival. • Of the 148 patients, 87 received <u>gefitinib as a first-line therapy</u>, whereas 61 received <u>systemic chemotherapy before gefitinib</u> treatment. The median progression-free survival after the start of first-line therapy was significantly longer in the gefitinib-first group than in the chemotherapy-first group (10.7 versus 6.0 months; P < 0.001), whereas no significant difference in median overall survival was apparent between the two groups (27.7 versus 25.7 months; P = 0.782).

	<ul style="list-style-type: none"> • Angaben zur Toxizität nicht vergleichend dargestellt. In der Gefitinib-Gruppe traten UE Grade 3-4 wie folgt auf: Hautausschlag (2,7%), Durchfall (1,4%), interstitielle Lungenerkrankung (2,7%) anormale Leberfunktion (8,1%). <p>Schlussfolgerung der Autoren:</p> <p>Gefitinib monotherapy confers substantial clinical benefit in terms of progression-free survival and overall survival in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations. Randomized trials comparing chemotherapy with gefitinib as a first-line treatment are warranted in such patients.</p>
<p>Poggiani 2012: Erlotinib for the 1st -line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with EGFR activating mutations.</p>	<p>HTA-Bericht des Ludwig Boltzmann Instituts</p> <p>Indikation: Erlotinib is indicated for the first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR activating mutations.</p> <p>Current treatment options:</p> <p>Systemic treatment options for the first-line therapy for patients with advanced/ metastatic disease (TNM IIIB, IV) are</p> <ul style="list-style-type: none"> • Platinum-based chemotherapy: modern regimens are mostly based on a platinum compound (cisplatin, carboplatin) in addition to one out of numerous other substances (e.g. vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, pemetrexed). For neither of these combinations superiority has been established unequivocally, but for patients with nonsquamous histology cisplatin + pemetrexed might be the best treatment option. • Other chemotherapeutic regimens: due to the toxicity of platinum based regimens, other drug combinations can be used (gemcitabine + docetaxel/paclitaxel/vinorelbine/pemetrexed, paclitaxel + vinorelbine). • Single agent chemotherapy as first-line treatment is generally used for elderly patients or for those with poor performance status. • Targeted Therapies: <ul style="list-style-type: none"> ○ TKIs (i.e. gefitinib) as mono-therapy. ○ monoclonal antibodies: bevacizumab (licensed) in combination with paclitaxel + carboplatin or gemcitabine + cisplatin for patients with non-squamous NSCLC and cetuximab (not licensed for this indication) preferably in combination with cisplatin + vinorelbine for patients with EGFR IHC positive metastatic NSCLC. <p>However, if patients are EGFR mutational status positive, EGFR-TK inhibitors are increasingly used as standard first-line therapy, whereas patients with either unknown EGFR status or without EGFR mutation, should receive chemotherapy doublets, either alone, or in combination with a monoclonal antibody (e.g. bevacizumab). Different administration schedules apply for these regimens, because chemotherapy is generally administered for 4-6 cycles and EGFR-TKIs are delivered until disease progression or un-</p>

	<p>acceptable toxicity.</p> <p>Erläuterung: In den HTA-Bericht flossen die Ergebnisse aus zwei Phase-III-Studien aus 2011 (OPTIMAL und EURTAC), einer Screeningstudie (Rosell 2009) und einer gepoolten Analyse (Paz-Ares, 2010) ein.</p> <ul style="list-style-type: none"> • OPTIMAL (n=154): Vergleich: Erlotinib vs. Gemcitabin+Carboplatin. Endpunkte: PFS, OS, ORR, TTP, HR-QoL. Ergebnisse: PFS: HR=0,16 (95% KI 0,10-0,26); keine Ergebnisse zum OS; ORR=83% für Erlotinib und 36% für Chemotherapie; signifikante Verbesserungen der HR-QoL (p-Wert <0,0001 für Fact-L und LCS), hohes Verzerrungspotential (open-label-Studie). Unerwünschte Ereignisse Grad 3 oder 4 traten bei 65% der Patienten in der Chemotherapie-Gruppe auf und bei 17% der Patienten unter Erlotinib. • EURCAT (n=153): Vergleich: Erlotinib vs. Gemcitabin+Cisplatin; Doxetaxel+Cisplatin, Doxetaxel+Carboplatin oder Gemcitabine +Carboplatin. Endpunkte: PFS, OS, ORR, QoL. Ergebnisse: PFS: HR=0,37 (95% KI 0,25-0,54); OS: HR=0,80 (95% KI 0,47-1,37); ORR: OR=10,20 (95% KI 4,32-24,08). Unerwünschte Ereignisse > Grad 3 traten bei 66% der Patienten in der Chemotherapie-Gruppe auf und bei 41% der Patienten unter Erlotinib.
<p>McLeod et al. 2009 (HTA): Erlotinib for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer.</p>	<p>Indikation: Behandlung bei rückfälligen NSCLC</p> <p>Ergebnisse (basierend auf einer Studie (RCT)): Vergleich in der Studie: Erlotinib vs. Placebo. Es zeigte sich ein stat. signifikanter Anstieg um 42.5% hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens gegenüber Placebo (HR: 0.70; 6.7 Monate vs. 4.7 Monate; p<0.001). Das Progressionsfreie Überleben war stat. signifikant länger unter einer Erlotinib Therapie (2.2. Monate vs. 1.8 Monate; p<0.001; HR: 0.61). Die Gesamtansprechrates waren stat. signifikant höher unter Erlotinib (8.9% vs. 0.9%; p<0.001). Die meisten Patienten erfuhren nicht-hämatologische Behandlungsassoziierte Nebenwirkungen: Darunter traten am meisten Hautausschläge (76%) und Durchfälle (55%) auf.</p> <p><i>Hinweis: Da zurzeit keine direkt vergleichenden Studien zu Erlotinib mit anderen Chemotherapien existieren, hat der Hersteller einen indirekten Vergleich durchgeführt (Verfahren nicht weiter beschrieben). Hier wurde Erlotinib gegenüber Docetaxel verglichen. Es zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit, bei geringeren Nebenwirkungen unter Erlotinib, insbesondere febrile Neutropenien.</i></p> <p>Kommentare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine direkt vergleichenden Studien zu Erlotinib mit anderen Chemotherapien. • Heterogenität zwischen den Studien für den indirekten Vergleich hinsichtlich:

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Patientenkollektiv bei Erlotinib (Alter) ○ Therapielinie ○ Performance Status der Patienten
<p>Ku et al. 2011: Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: Meta-analysis of phase III trials.</p>	<p>Design: Metaanalyse von vier RCTs.</p> <p>Population: Patienten mit einem NSCLC und einer EGFR-Mutation bzw. mit einem Tumor der wahrscheinlich eine Mutation trägt.</p> <p>Vergleich: Gefitinib vs. (platin-basierte) Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung</p> <p>Endpunkte: Entweder PFS oder Gesamtüberleben waren die primären Endpunkte dieser Studien. Andere Endpunkte waren: Toxizität und ORRs.</p> <p>Ergebnisse (basierend auf vier Studien; zwei Studien explizit mit EGFR-positiver Mutation; N(total)= 2000 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität (basierend auf 2 Studien; keine gepoolte Analyse): Es zeigten sich in beiden Studien stat. signifikante Verbesserungen unter einer Therapie mit Gefitinib bei Patienten mit einer EGFR-Mutation. • ORR: Auf Basis der vier Studien bei Patienten mit einer EGFR-Mutation zeigte sich eine stat. signifikant höhere Ansprechrate unter Gefitinib, verglichen mit der Chemotherapiebehandlung (72% vs. 38%; OR: 4.04; 95%KI: 2,90-5,61). • PFS: Auf Basis der vier Studien bei Patienten mit einer EGFR-Mutation zeigte sich eine stat. signifikante Verbesserung des PFS unter Gefitinib, verglichen mit der Chemotherapiebehandlung (HR: 0,45; 0,38-0,55). • Toxizität (basierend auf 4 Studien): <ul style="list-style-type: none"> ○ Häufiger unter der Chemotherapie: Fatigue 46% vs. 18%; Übelkeit alle Grade: 51% vs. 17%; Myelosuppressionen Alle Grade: 84% vs. 4% / Grad 3 und mehr: 69% vs. 3%). ○ Häufiger unter Gefitinib: Hautausschläge 69% vs. 21%; Durchfall 46% vs. 22%; Pneumonitis 5% vs. 0%; Ereignisse eine intestinalen Lungenerkrankung (inkl. Pneumonitis) 2,6% vs. 1.4% (nur aus einer Studie). • Gesamtüberleben: Keine der Studien zeigte einen stat. signifikanten Überlebensvorteil unter Gefitinib gegenüber einer Chemotherapie; auch nicht bei Betrachtung den Patienten mit einer nachgewiesenen EGFR-Mutation. <p>Anmerkung der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übertragbarkeit (vorrangig asiatische Population in den Studien) • Fehlender Nachweis hinsichtlich des Gesamtüberlebens

Spezifische Chemotherapie vs. Chemotherapie	
<p>Qi et al. 2012: Effectiveness and safety of pemetrexed-based doublet versus pemetrexed alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.</p>	<p>Vergleich: Pemetrexed-basierte Kombinationschemotherapie vs. Pemetrexed Monochemotherapie.</p> <p>Endpunkte: <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate, Nebenwirkungen (Grad 3-4)</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 5 RCTs; N(total)= 1.186 Patienten): <u>In den Studien wurden folgende Vergleiche durchgeführt:</u> Vandetanib + Pemetrexed vs. Pemetrexed (Phase III); Pemetrexed + Carboplatin vs. Pemetrexed (Phase II); Pemetrexed + Enzastaurin vs. Pemetrexed (Phase II); Pemetrexed + matuzumab vs. Pemetrexed (Phase II); Pemetrexed + Bortezomib vs. Pemetrexed vs. Bortezomib (Phase II).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Pemetrexed-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber der Monochemotherapie hinsichtlich des PFS (HR: 0.82, 95%KI: 0.71–0.95, $p= 0.007$) und der Gesamtansprechrate (OR: 2.39, 95% KI: 1.58–3.62, $p = 0.000$). • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens. • Es traten stat. signifikant mehr Neutropenien (Grad 3-4) (OR: 2.3, 95% KI: 1.4–3.77, $p = 0.001$), Thrombozytopenien (OR: 6.41, 95% KI: 2.57–16.0, $p = 0.000$) und Leukopenien (OR: 2.45, 95% KI: 1.13–5.34, $p = 0.024$) unter einer Pemetrexed-basierten Kombinationschemotherapie auf. <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiedliche Behandlungsschemata. • Verblindung nicht immer durchgeführt. • Kleiner Stichprobenumfang in den Studien.
<p>Al-Saleh et al. 2012: Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis.</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p>Vergleich: Pemetrexed vs. andere Behandlungen oder Placebo</p> <p>Endpunkte: Gesamtüberleben, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 5 Studien): <u>Hinweis:</u> Vier Studien wurden im Erstlinientherapiebereich durchgeführt, eine Studie als Zweitlinientherapie und eine als Erhaltungstherapie).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens unter Pemetrexed gegenüber Kontrolle (HR: 0.89; 95%KI: 0.80-0.99).

	<p>Dieser vorteilhafte Effekt, war jedoch auf <u>nicht-Plattenepithelkarzinom</u> Patienten beschränkt (HR: 0.82; 95%KI: 0.73-0.91).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed zeigte keinen stat. signifikanten Vorteil gegenüber anderen Chemotherapien, bei Patienten <u>mit</u> einem Plattenepithelkarzinom. • Nebenwirkungen: Es zeigten sich in allen Studien weniger Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Pemetrexed. <p><u>Insbesondere:</u> Eine niedrigere Rate an hämatologischen Nebenwirkungen. Stat. signifikant weniger Neutropenien (OR: 0.41; 95%KI: 0.18-0.93). Zusätzlich eine höhere, jedoch nicht stat. signifikante Alaninaminotransferase (OR: 11.68; 95%KI: 0.64-212.19). Kein Unterschied zwischen den Interventionen hinsichtlich der Inzidenz an Anämien.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Studie von Hanna et al. 2004 → Vergleich Docetaxel vs. Pemetrexed in der Zweitlinientherapie:</u> <p>Es zeigte sich kein stat. signifikanter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens unter Pemetrexed gegenüber Docetaxel (75mg/m²).</p>
<p>Qi & Yao 2012: Meta-analysis of Docetaxel-based doublet versus docetaxel alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer.</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs bis März 2011.</p> <p>Population: Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC</p> <p>Vergleich: Docetaxel Kombinationschemotherapie vs. Docetaxel Monochemotherapie</p> <p>Endpunkte: <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate, 1-Jahres Überlebensrate, Nebenwirkungen (Grad 3-4)</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 8 Studien mit N=2126 Patienten): <u>Allgemein:</u> Die untersuchten AM waren: <i>Vandetanib+Docetaxel vs. Docetaxel; Docetaxel+Gemcitabin oder Vironelbin vs. Docetaxel; Docetaxel+Irinotecan vs. Docetaxel; Docetaxel+Gemcitabin vs. Docetaxel; Docetaxel+Carboplatin vs. Docetaxel; Vandetanib+Docetaxel vs. Docetaxel; Docetaxel+Irinotecan vs. Docetaxel; Docetaxel+S-1 vs. Docetaxel.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens. • Es zeigten sich stat. signifikante Vorteile unter einer Docetaxel Kombinationstherapie hinsichtlich der Gesamtansprechrate (OR: 1.42; 95%KI: 1.13-1-80; p=0.03) und dem progressionsfreien Überleben (OR: 0.81; 95%KI: 0.69-0.96; p=0.013). • Es traten stat. signifikant mehr Grad 3-4 Neutropenien (OR: 1.2; 95%KI: 1.00-1-45; p=0.05), Thrombozytopenien (OR: 4.53; 95%KI: 1.75-11-75; p=0.002) und Durchfälle (OR: 1.78; 95%KI: 1.16-2,74; p=0.008) unter der Kombinationschemotherapie auf, wenn verglichen wird mit einer Docetaxel Monotherapie. Andere

	<p>Nebenwirkungen traten in vergleichbarem Maße zwischen den Interventionen auf.</p> <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden sowohl Phase II als auch Phase III Studien eingeschlossen. • Unterschiede in den Behandlungsschemata. • Kleiner Stichprobenumfang in den Studien.
<p>Jiang et al. 2011: Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials.</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs bis 2009.</p> <p>Population: NSCLC Patienten im Stadium IIIB oder IV, die vorher mind. eine Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>Vergleich: Gefitinib vs. Docetaxel (75 mg/m²)</p> <p>Endpunkte: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate, Lebensqualität, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 4 Studien mit N(total)= 2257 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und dem progressionsfreien Überleben. • Es zeigten sich stat. signifikante Vorteile unter einer Therapie mit Gefitinib hinsichtlich: <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Gesamtansprechrate (RR: 1.58; 95%KI: 1.02-2.45; p=0.04), bei jedoch gleichzeitig stat. signifikanter Heterogenität zwischen den Studien. ○ Der Lebensqualität (verschiedene Methoden, nicht gepoolt), wenn verglichen wird mit Docetaxel (<i>Hinweis: Es zeigte sich jedoch keine Symptomverbesserung unter Gefitinib gegenüber Docetaxel</i>). ○ Den Nebenwirkungen: Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Docetaxel hinsichtlich Grad 3-4 Neutropenien (OR: 0.02; 95%KI: 0.01-0.03) und Erschöpfungssymptomen (OR: 0.47; 95%KI: 0.32-0.70). <p>Stat. signifikant mehr Grad 3-4 Hautausschläge unter Gefitinib gegenüber Docetaxel (OR: 2.87; 95%KI: 1.24-6.63).</p> <p><u>Kommentare:</u> Analyse basiert nicht auf individuellen Daten. Eine Phase II Studie (ansonsten: Phase III Studien). Zwei Studien aus Korea und Japan.</p>

Spezifische Chemotherapie vs. Chemotherapie	
<p>Di Maio et al. 2009: Meta-Analysis of Single-Agent Chemotherapy Compared with combination Chemotherapy as Second-Line Treatment of advanced non-small-cell lung cancer.</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit Metaanalyse.</p> <p>Vergleich: Kombinationschemotherapie (Doxetacel+Gemcitabin, Gemcitabin+Irinotecan, Pemetrexed+Carboplatin, Cisplatin+ Irinotecan, Doxetacel + Irinotecan, Doxetacel+Gemcitabin) vs. Monotherapie (Doxetacel, Pemetrexed, Cisplatin, Irinotecan)</p> <p>Endpunkte: Gesamtüberleben, Ansprechrate, progressionsfreies Überleben, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 6 Studien mit 847 Patienten):</p> <p><u>Allgemein:</u> 2 Studien der Phase III und 4 Studien der Phase II. 90% der Patienten hatten einen PS von 0 oder 1; 80% der Patienten hatten vorher eine platinbasierte Chemotherapie erhalten. Alle, bis auf eine Studie, Studien testeten eine von der Erstlinientherapie abweichende Therapie.</p> <p><u>Gesamtüberleben:</u> Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen.</p> <p><u>Ansprechrate:</u> Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Kombinationschemotherapie (15.1% vs. 7.1%; p=0.0004).</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben:</u> Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationschemotherapie (14 Wochen vs. 11.7 Wochen; p=0.0009; HR: 0.79; 95%KI: 0.68-0.91).</p> <p><u>Nebenwirkungen:</u> Es traten stat. signifikant mehr hämatologische (41% vs. 25%; p<0.0001) und nicht-hämatologische Nebenwirkungen (28% vs. 22%; p=0.034) Grad 3-4 unter der Kombinationschemotherapie auf.</p> <p><u>Kommentare:</u> Unterschiede in den Behandlungsschemata.</p>
Relevante Primärstudien	

<p>Fossella et al. 2000: Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide on Patients with advanced non-small lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens.</p>	<p>Design: 3-armiger RCT (Phase III) → TAX 320 <i>Hinweis: Vorherige Behandlung mit Paclitaxel erlaubt.</i></p> <p>Population: Patienten (ECOG PS: 0-2) mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, bei denen eine vorherige Platinbasierte Chemotherapie versagt hatte.</p> <p>Vergleich: Docetaxel (100mg/m² oder 75mg/m²) vs. Vinorelbin oder Ifosfamid</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Ansprechrate, Zeit bis zur Progression, Nebenwirkungen, Lebensqualität <p>Ergebnisse (basierend auf 373 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein: Ca. 90% der Patienten hatten NSCLC Stadium IV. • Hinsichtlich der Gesamtansprechrate zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Docetaxel Therapie (beide Dosierungen → 100 mg/m²= 10.8% (p= 0.001) und 75mg/m²=6.7 (p= 0.036) vs. 0.8% für die Komparatoren). • Es zeigte sich, dass Patienten unter einer Docetaxel, eine stat. signifikant längere Zeit bis zur Progression aufwiesen (p=0.46) und zusätzlich ein verlängertes progressionsfreies Überleben zeigten (p=0.005). • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens, jedoch war die 1-Jahres Überlebensrate unter Docetaxel 75mg/m² stat. signifikant höher, verglichen mit den Komparatoren (32% vs. 19%; p=0.025). • Es traten stat. signifikant mehr Neutropenien (Grad 3-4) unter einer Docetaxel Therapie auf [77% (100mg/m²) bzw. 54% (75mg/m²) vs. 31%]. • Es traten stat. signifikant mehr febrile Neutropenien (Grad 4) unter einer Docetaxel Therapie auf [12% (100mg/m²) bzw. 8% (75mg/m²) vs. 1%]. • Andere Nebenwirkungen unterschieden sich nicht stat. signifikant zwischen den Interventionen bzw. waren numerisch vermehrt unter einer Therapie mit Docetaxel.
<p>Shepherd et al. 2000: Prospective Randomized Trial of Docetaxel versus Best supportive Care in Patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy.</p>	<p>Design: RCT (Phase III) → TAX 317 <i>Hinweis: Keine vorherige Behandlung mit Paclitaxel erlaubt.</i></p> <p>Population: Nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom Patienten mit einem Performance Status von 0-2, die sich in einem Krankheitsstadium IIIB/IV befinden. Diese Patienten wiesen messbare oder beurteilbare Läsionen auf und hatten vorab eine oder mehrere Zyklen einer Platinbasierten Chemotherapie bekommen.</p>

<p><u>Zum Endpunkt Lebensqualität siehe auch:</u></p> <p><i>Dancey et al. 2003: Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial (TAX 317).</i></p>	<p>Vergleich: Docetaxel (100mg/m² oder 75mg/m²) vs. BSC</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Ansprechrate, Zeit bis zur Progression, Nebenwirkungen, Lebensqualität <p>Ergebnisse (basierend auf 103 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein: Die Mehrheit der Patienten befanden sich im Krankheitsstadium IV, hatten eine oder 2 vorherige Chemotherapien und ca. 25% wiesen eine ECOG PS von 2 auf. • Von 84 Patienten mit messbaren Läsionen erreichten 6 (7.1%) ein partielles Ansprechen (3 je Dosierung). • Es zeigte sich eine stat. signifikant längere Zeit bis zur Progression unter einer Docetaxel Therapie (10.6 vs. 6.7 Wochen; p<0.001). • Es zeigte sich ein stat. signifikant längeres medianes Überleben unter einer Docetaxel Therapie (7.0 vs. 4.6 Monate; p=0.047). • Der Unterschied war dabei stat. signifikant größer unter der Docetaxel 75mg/m² Dosierung (7.5 vs. 4.6 Monate; p=0.010; 1-Jahres Überleben: 37% vs. 11%; p=0.003). • Febrile Neutropenien traten bei 11 Patienten unter Docetaxel 100mg/m² (3 Patienten davon starben) und bei einem Patienten mit Docetaxel 75mg/m² auf. Andere Nebenwirkungen kamen im vergleichbaren Maße vor. • Alle Lebensqualitätsparameter zeigten einen vorteiligen Effekt unter Docetaxel: Stat. signifikant bei Fatigue (p=0.06) und der Schmerzkontrolle (p=0.006; <u>Hinweis:</u> Wenn nach den Dosierungen separat geschaut wurde, zeigte sich dieser stat. signifikant vorteiliger Effekt unter Docetaxel 100mg/m², nicht aber unter der 75mg/m² Dosierung). Patienten unter Docetaxel 75mg/m² zeigten stat. signifikant weniger Gewichtsverlust ≥10% und zeigten eine geringere Verschlechterung im Performance Status (p<0.05).
<p>Hanna et al. 2004: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed versus Docetaxel in Patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy.</p>	<p>Design: Phase III, Nicht-Unterlegenheitsstudie</p> <p>Vergleich: Pemetrexed (500 mg/m²) vs. Docetaxel (75mg/m²).</p> <p>Population: Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC Stadium III/IV (PS: 0-2), die vorab <u>eine</u> Chemotherapie bekommen haben.</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Ansprechraten, Nebenwirkungen, Lebensqualität, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Therapieversagen, Zeit bis zu einer progressiven Erkrankung, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens <p>Ergebnisse (basierend auf N=571 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte. Die 1-Jahres Überlebens-

	<p>rate lag bei beiden Interventionen bei 29.7%.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es traten stat. signifikant mehr Grad 3-4 Neutropenien (40.2% vs. 5.3%; p<0.001), febrile Neutropenien (12,7% vs. 1.9%; p<0.001), Neutropenien mit Infektionen (3.3% vs. 0%; p=0.004), Hospitalisierungen durch neutropenisches Fieber (13.4% vs. 1.5%; p<0.001) und Alopezien (alle Grade; 37.7% vs. 6.4%; p<0.001) unter Docetaxel auf, wenn verglichen wird mit Pemetrexed. • Die Lebensqualitätsparameter hinsichtlich Anorexie, Erschöpfung, Hämoptysis und Schmerz, zeigten vergleichbare Verbesserungen.
Institutionelle Hinweise	
<p>NICE 2007: Pemetrexed for the treatment of non-small-cell-lung cancer.</p>	<p>The Committee concluded that erlotinib could not be considered a cost-effective use of NHS resources when compared with BSC. The Committee concluded that it could recommend erlotinib only in patients eligible for docetaxel treatment and only when the overall treatment costs of the two treatments were equalized and after a discussion between the responsible clinician and patient about the potential benefits and adverse effects of each treatment.</p>
<p>NICE (2010): Erlotinib for the treatment of NSCLC.</p>	<p>The Committee also considered potential subgroups towards whom erlotinib treatment could be targeted:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The clinical specialists stated that although the link between tumours expressing EGFR and the efficacy of erlotinib was not yet conclusively proven, this could be another identifier of a subgroup of patients towards whom treatment could be specifically targeted. • The Committee noted that EGFR status and other tumour biochemical markers are being explored in current research, which will advance the understanding of the mechanism of action of erlotinib. However, the Committee considered the current evidence base to be insufficient to allow conclusions to be reached about the targeting of specific subgroups for erlotinib treatment.
<p>NICE 2007: Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer.</p>	<p>The Committee concluded that pemetrexed would not be a cost-effective use of NHS resources when compared with either docetaxel or BSC. After considering all the evidence available, the Committee concluded that pemetrexed could not be recommended for the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC.</p>

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zum Wirkstoff Afatinib:

Cochrane Library am 19.11.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Carcinoma, Non-Small-Cell Lung explode all trees	1969
#2	(non small cell lung cancer):ti, ab,kw or (non small cell lung carcinoma):ti,ab,kw	3757
#3	(advanced): ti,ab,kw or (metastatic):ti,ab,kw	23622
#4	(#1 OR #2)	3755
#5	(#3 AND #4) from 2007 to 2012	580
#6	(advanced)	25194
#7	(#1 AND #6) from 2007 to 2012	418
#8	(#5 OR #7)	580

Cochrane Reviews [11] | Other Reviews [58] | Clinical Trials [268] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [16] | Economic Evaluations [11] | Cochrane Groups [xx]

→ importiert: 11 Cochrane Reviews, 58 Other Reviews, 16 Technology Assessments

MEDLINE (PubMed) am 21.11.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	26992
#2	Non-Small-Cell Lung Cancer [Title/Abstract]	23600
#3	"NSCLC"[Title/Abstract]	16082
#4	((#1) OR #2) OR #3	33638
#5	egfr-positiv*[Title/Abstract]	522
#6	advanced[Title/Abstract] OR metastatic[Title/Abstract] OR metastat*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract]	481315
#7	(#4) AND #6	13471
#8	(#4) AND #6 Limits: Meta-Analysis,	157
#10	(#4) AND #6 Limits: Practice Guidelines,	31
#11	(#7) AND #3 Limits: Systematic Reviews	490
#12	(#4) AND #6 Limits: Technical Report	0
#13	(#7) AND #3 Limits: Guideline	33
#14	((#8) OR #11) OR	490
#15	((#8) OR #11) OR #12 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	77
#16	(((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic* [Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic* [Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys* [Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])	100585

#17	(#16) AND #7	380
#18	(#16) AND #7 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	64
#19	(#15) OR #18	86
#20	Afatinib	83
#21	(#20) AND #4	39
#22	(#20) AND #4 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	15
#23	(#22) OR #19	101
#24	(#23) NOT #19 (zusätzlich, Medline in process)	15

→ Nach Dublettenkontrolle wurden wurden 62 (+ 15) Reviews in die RefMan-Datenbank importiert

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 02.04.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	26992
#2	Non-Small-Cell Lung Cancer [Title/Abstract]	23600
#3	"NSCLC"[Title/Abstract]	16082
#4	((#1) OR #2) OR #3	33638
#5	egfr-positiv*[Title/Abstract]	522
#6	advanced[Title/Abstract] OR metastatic[Title/Abstract] OR meta-stat*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract]	481315
#7	(#4) AND #6	13471
#10	(#4) AND #6 Limits: Practice Guidelines,	31
#13	(#7) AND #3 Limits: Guideline	33
#32	(#10) OR #13	33
#33	(#10) OR #13 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	2
#34	guideline*[Title]	44014
#35	(#34) AND #7	42
#36	(#34) AND #7 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	3
#37	(#33) OR #36	4

→ nach Dublettenkontrolle wurden 4 zusätzlichen Treffer in Datenbank aufgenommen.

Literatur:

Al-Saleh K, Quinton C, Ellis PM. Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis. *Curr Oncol* 2012; 19 (1): e9-e15.

Azzoli CG, Giaccone G, Temin S. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract* 2010; 6 (1): 39-43.

Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Baker S Jr, Brahmer J, Johnson DH, Laskin JL, Masters G, Milton D, Nordquist L, Pao W, Pfister DG, Piantadosi S, Schiller JH, Smith R, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Giaccone G. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (28): 3825-31.

Bria E, Milella M, Cuppone F, Novello S, Ceribelli A, Vaccaro V, Sperduti I, Gelibter A, Scagliotti GV, Cognetti F, Giannarelli D. Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22 (10): 2277-85.

Cheng S, Haynes AE, Robinson A, Ung YC. Pemetrexed Monotherapy for the Maintenance Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with Non-Squamous Histology. <https://www.cancercare.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=88769>, Zugriff am 02.04.2012. 2011.

D'Addario G, Fruh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5 v116-v119.

Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 2004; 43 (2): 183-94.

de Marinis F., Rossi A, Di MM, Ricciardi S, Gridelli C. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. *Lung Cancer* 2011; 73 (1): 1-10.

Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, Syz N, Soria JC, Le CT, Pignon JP. Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (4).

Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie. AWMF Leitlinien-Register Nr 002-007 2010.

Di Maio M., Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wouters FM, Gebbia V, Smit EF, Morabito A, Gallo C, Perrone F, Gridelli C. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (11): 1836-43.

Dutch Lung Cancer Study Group. Niet kleincellig longcarcinoom. Nation-wide guideline, Version 1.0. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) 2004.

Dutch Lung Cancer Study Group. Niet-kleincellig longcarcinoom, version 2.0, Stand: 2011. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) .

Feld R, Sridhar SS, Shepherd FA, Mackay JA, Evans WK, and the Lung Cancer Disease Site Group (DSG). Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors, Gefitinib (Iressa®) and Erlotinib (Tarceva®), in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc7-9s.pdf>, Zugriff am: 03 04 2012 2006.

Felip E, Gridelli C, Baas P, Rosell R, Stahel R. Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. *Ann Oncol* 2011; 22 (7): 1507-19.

Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, Kalman L, Miller V, Lee JS, Moore M, Gandara D, Karp D, Vokes E, Kris M, Kim Y, Gamza F, Hammer-shaimb L. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18 (12): 2354-62.

Gao G, Ren S, Li A, Xu J, Xu Q, Su C, Guo J, Deng Q, Zhou C. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2011.

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, de MF, von PJ, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA, Jr. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22 (9): 1589-97.

Jiang J, Huang L, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q. Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 2011; 50 (4): 582-8.

Ku GY, Haaland BA, de Lima LG, Jr. Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials. *Lung Cancer* 2011; 74 (3): 469-73.

Liu S, Wang D, Chen B, Wang Y, Zhao W, Wu J. The safety and efficacy of EGFR TKIs monotherapy versus single-agent chemotherapy using third-generation cytotoxics as the first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status. *Lung Cancer* 2011; 73 (2): 203-10.

McLeod C, Bagust A, Boland A, Hockenhull J, Dundar Y, Proudlove C, Davis H, Green J, Macbeth F, Stevenson J, Walley T, Dickson R. Erlotinib for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer. *Health Technol Assess* 2009; 13 Suppl 1 41-7.

Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, Yamazaki K, Asahina H, Inoue A, Hagiwara K, Sunaga N, Yanagitani N, Hida T, Yoshida K, Hirashima T, Yasumoto K, Sugio K, Mitsudomi T, Fukuoka M, Nukiwa T. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (13): 4493-8.

National Health and Medical Research Council. Lung Cancer - Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Management. http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp97.pdf, Zugriff am 30.03.2012. 2004.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Erlotinib for the treatment non-small cell lung cancer, Update 2010. Health Technology Assessment -41.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2010.

National Institute for Health and Clinical Excellence. The diagnosis and treatment of lung cancer (update). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2011.

Noble J, Ellis P, Mackay JA, Evans WK, and members of the Lung Cancer Disease Site Group (DSG). Second-line or Subsequent Systemic Therapy for Recurrent or Progressive Non-Small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc7-9s.pdf>, Zugriff am: 03.04.2012. 2006.

Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Stand: 2012. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7 vii56-vii64.

Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 330-53.

Poggiani C, Hintringer K. Erlotinib for the 1st -line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with EGFR activating mutations. *Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA)* 2012; (3).

Qi WX, Shen Z, Yao Y. Meta-analysis of docetaxel-based doublet versus docetaxel alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69 (1): 99-106.

Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Yao Y. Effectiveness and safety of pemetrexed-based doublet versus pemetrexed alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012.

Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18 (10): 2095-103.

Socinski MA, Crowell R, Hensing TE, Langer CJ, Lilenbaum R, Sandler AB, Morris D. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 (3 Suppl): 277S-89S.

Thomas P, Dahan M, Riquet M, Massart G, Falcoz PE, Brouchet L, Le Pimpec BF, Doddoli C, Martinod E, Fadel E, Porte Pour La Societe Francaise De Chirurgie Thoracique Et Cardio-Vasculaire. [Practical issues in the surgical treatment of non-small cell lung cancer. Recommendations from the French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery] *Pratiques chirurgicales dans le traitement du cancer primitif non a petites cellules du poumon.* *Rev Mal Respir* 2008; 25 (8): 1031-6.

Xu C, Zhou Q, Wu YL. Can EGFR-TKIs be used in first line treatment for advanced non-small cell lung cancer based on selection according to clinical factors ? -- A literature-based meta-analysis. *J Hematol Oncol* 2012; 5 (1): 62.

Abbildungen aus de Marinis (2011)

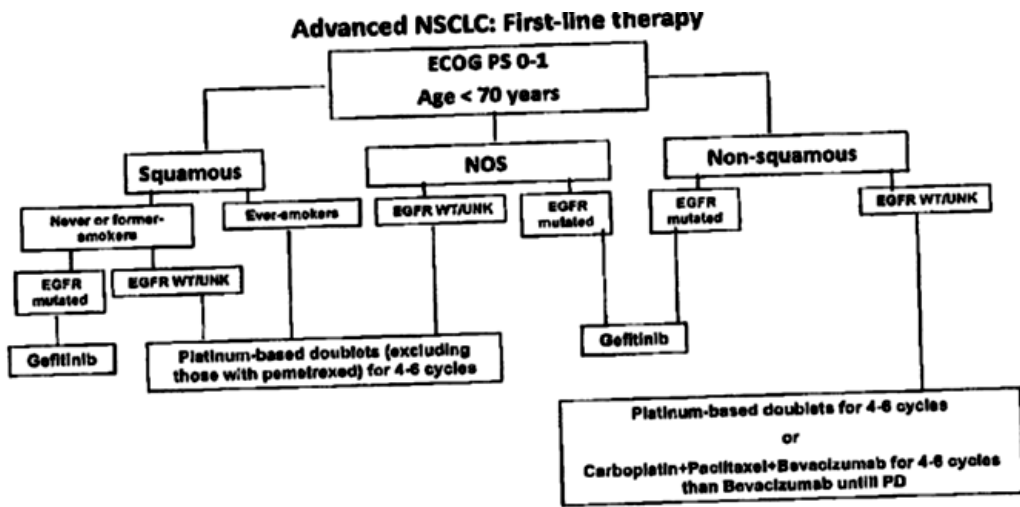


Fig. 1. Suggested algorithm for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).

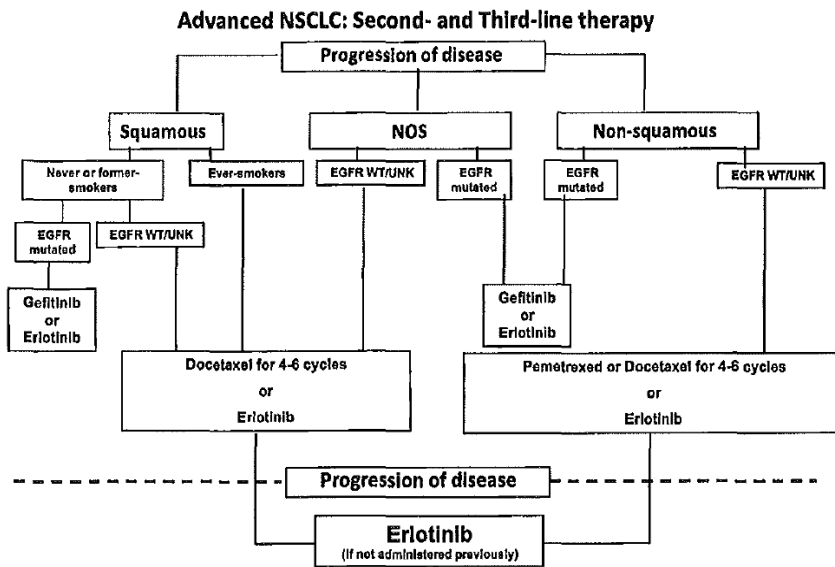


Fig. 3. Suggested algorithm for second- and third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).