

IQWiG-Berichte – Nr. 206

Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A13-41
Version: 1.0
Stand: 13.02.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.11.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-41

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Georg Jacobs, Praxis für Onkologie und Klinikum Saarbrücken, Saarbrücken

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Michael Köhler
- Christiane Balg
- Lars Beckmann
- Tatjana Hermanns
- Thomas Kaiser
- Regine Potthast
- Anke Schulz

Schlagwörter: Afatinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

Keywords: Afatinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis	xi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	4
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Fragestellung 1a: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG PS 0-1.....	11
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	11
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	12
2.3.2 Fragestellung 1b: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2.....	18
2.3.3 Fragestellung 2: mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten	18
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	18
2.4.1 Fragestellung 1a: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG PS 0-1.....	18
2.4.1.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	18
2.4.1.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene	19
2.4.1.3 Ergebnisse.....	21
2.4.1.3.1 Gesamtüberleben.....	21
2.4.1.3.2 Morbidität (Symptomatik)	22
2.4.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	27
2.4.1.3.4 Unerwünschte Ereignisse	30
2.4.1.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	32
2.4.1.4.1 Gesamtüberleben.....	33
2.4.1.4.2 Morbidität (Symptomatik)	35
2.4.1.4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	40
2.4.1.4.4 Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität	42
2.4.2 Fragestellung 1b: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2.....	42

2.4.3 Fragestellung 2: mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten	42
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	43
2.5.1 Fragestellung 1a: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS von 0 oder 1.....	43
2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	43
2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	52
2.5.2 Fragestellung 1b: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2.....	55
2.5.3 Fragestellung 2: mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten	56
2.5.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	56
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	57
2.6.1 Fragestellung 1a: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1.....	57
2.6.2 Fragestellung 1b: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2.....	57
2.6.3 Fragestellung 2: mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten	57
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	58
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	58
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	59
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	59
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	61
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	63
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	63
2.7.2.3.2 Studienpool	66
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....	68
2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial	69
2.7.2.4.3 Ergebnisse	72
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	79
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	79
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	79
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	79
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	79

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	80
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	82
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	82
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	82
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	83
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	83
3	Kosten der Therapie	84
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	84
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	84
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	84
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	84
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	87
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	88
3.2.1	Behandlungsdauer	89
3.2.2	Verbrauch	89
3.2.3	Kosten.....	89
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	89
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	90
3.2.6	Versorgungsanteile	90
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	90
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	91
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	91
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	91
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	91
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	92
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	92
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	92
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	93

5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	95
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	96
6	Literatur	99
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben.....		105
Anhang B – Übersicht über die Effektschätzer der Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....		108
Anhang C – Ergebnisse für Subgruppen		111
Anhang D – Unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades 3, die in ≥ 1 % der Patienten eines Behandlungsarmes auftraten.....		124
Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		125

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Afatinib	4
Tabelle 3: Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapien und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib für TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen	8
Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Afatinib	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed.....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed, ECOG-PS 0-1	14
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1.....	16
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	17
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	19
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	20
Tabelle 12: Ergebnisse (Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	22
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität: Verbesserung der Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	23
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	25
Tabelle 15: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität; Verbesserung) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	28
Tabelle 16: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität; Zeit bis zur Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	29
Tabelle 17: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	31
Tabelle 18: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Gesamtüberleben nach Merkmal EGFR-Mutation (Del19 / L858R / andere), RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1.....	34
Tabelle 19: Übersicht der Effektschätzer der relevanten Subgruppen zu den verschiedenen Operationalisierungen der Symptomatik – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1.....	36

Tabelle 20: Übersicht der Effektschätzer der relevanten Subgruppen zu den verschiedenen Operationalisierungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	40
Tabelle 21: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed.....	44
Tabelle 22: Effekte von Afatinib für das Subgruppenmerkmal Del19 (Kategorie: EGFR-Mutation).....	53
Tabelle 23: Effekte von Afatinib für das Subgruppenmerkmal L858R (Kategorie: EGFR-Mutation).....	54
Tabelle 24: Effekte von Afatinib für das Subgruppenmerkmal andere (Kategorie: EGFR-Mutation).....	55
Tabelle 25: Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapien und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib für TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen	56
Tabelle 26: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA und des pU.....	58
Tabelle 27: Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapien und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib für TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen	93
Tabelle 28: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	94
Tabelle 29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	95
Tabelle 30: Übersicht der Effektschätzer zu den verschiedenen Operationalisierungen der Morbiditätsendpunkte – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	108
Tabelle 31: Übersicht der Effektschätzer zu den verschiedenen Operationalisierungen der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1.....	110
Tabelle 32: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Verbesserung der Symptomatik nach Merkmal Alter, Geschlecht, EGFR-Mutation (Del19 / L858R / andere), ECOG-PS; RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	111
Tabelle 33: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik nach Merkmal Alter, Geschlecht, EGFR-Mutation (Del19 / L858R / andere), ECOG-PS; RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	115
Tabelle 34: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Merkmal Alter, Geschlecht, EGFR-Mutation (Del19 / L858R / andere), ECOG-PS; RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	120

Tabelle 35: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Merkmal Alter, Geschlecht, EGFR-Mutation (Del19 / L858R / andere), ECOG-PS, Ethnie; RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1.....	122
Tabelle 36: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	124

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Gesamtpopulation) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; 1. Datenschnitt vom Februar 2012.....	105
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Subgruppe: EGFR-Mutation: L858R) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; 1. Datenschnitt vom Februar 2012	106
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Subgruppe: EGFR-Mutation: Del19) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; 1. Datenschnitt vom Februar 2012	106
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Subgruppe: EGFR-Mutation: andere) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; 1. Datenschnitt vom Februar 2012	107

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CTCAE	Common Technology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	epidermal growth factor receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KI _o	obere Grenze des Konfidenzintervalls
KOF	Körperoberfläche
NSCLC	non-small-cell lung cancer (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Afatinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.11.2013 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Afatinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.11.2013 übermittelt.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib 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.

Die Bewertung erfolgte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA hat die in Tabelle 2 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Afatinib

Fragestellung	Therapielinie	Zweckmäßige Vergleichstherapie
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
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status		

Der pU schließt sich der Festlegung des G-BA im Grundsatz an. Bei Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patienten) wählt er dabei die 2. vom G-BA angebotene Option (Unterscheidung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS]).

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung ist eine vergleichende randomisierte kontrollierte Studie eingegangen.

Ergebnisse

Fragestellung 1a: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG PS 0-1

In die Bewertung ging die Studie LUX-Lung 3 (Zulassungsstudie von Afatinib) ein.

Studiencharakteristika

Die Studie LUX-Lung 3 ist eine noch nicht abgeschlossene, randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie. Eingeschlossen wurden TKI-naive erwachsene Patienten mit Adenokarzinom der Lunge des Stadiums IIIB oder IV mit aktivierenden EGFR-Mutationen und einem ECOG-PS von 0 oder 1 zu Studienbeginn. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 (Afatinib : Chemotherapie). Insgesamt wurden 345 Patienten randomisiert (Afatinib: 230 Patienten; Chemotherapie: 115 Patienten).

In der Studie wurde Afatinib mit einer Kombinationstherapie aus Cisplatin und Pemetrexed verglichen. Afatinib wurde zunächst mit einer Dosis von 40 mg/Tag eingesetzt. Die Behandlung mit Afatinib erfolgte solange, bis eine Krankheitsprogression auftrat, die Therapie nicht mehr vertragen wurde oder bis der behandelnde Arzt oder der Patient einen Abbruch der Behandlung forderten. Die Vergleichstherapie Cisplatin + Pemetrexed wurde über maximal 6 Zyklen zu je 21 Tagen verabreicht. Bei Krankheitsprogression, nicht akzeptablen Nebenwirkungen oder auf Wunsch des Patienten oder des Arztes oder Unverträglichkeit konnte die Behandlung vorzeitig abgebrochen werden. Die Dosis von Cisplatin betrug hierbei 75 mg/m², die Dosis von Pemetrexed 500 mg/m².

Primärer Endpunkt der Studie LUX-Lung 3 war das progressionsfreie Überleben (PFS). Die Daten aller Patienten flossen auch nach dem Ende der Studienbehandlung in die Auswertung des Gesamtüberlebens ein. Die Erhebung anderer Daten erfolgte endpunktspezifisch über das Behandlungsende hinaus. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden bis 28 Tage nach dem Behandlungsende erhoben, Daten zu Symptomatik und Lebensqualität bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Therapiewechsel.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie LUX-Lung 3 als niedrig eingestuft. Aus dieser Studie konnten maximal Hinweise, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen dem Afatinib-Arm und dem Cisplatin + Pemetrexed-Arm ergab sich zudem für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben ein hohes Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse. Somit wurden für diese Endpunkte maximal Anhaltspunkte abgeleitet. Für die Nebenwirkungen waren die Unterschiede in den Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen vermutlich gravierender als für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, da diese nur innerhalb eines prädefinierten Zeitraumes nach Behandlungsende erhoben wurden. Dies führte dazu, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung keine quantitative Aussage zum Ausmaß des Schadens von Afatinib getroffen wird. Dies ist insbesondere durch die drastisch unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen

begründet. Die medianen Behandlungszeiten betragen 336 Tage im Afatinib-Arm und 105 Tage im Cisplatin + Pemetrexed-Arm, da die Einnahme von Afatinib bis zur Krankheitsprogression oder nicht tolerierbaren Unverträglichkeit erfolgte, während die Chemotherapie nach spätestens 6 Zyklen mit jeweils 21 Tagen beendet war. Die im Bericht getroffenen qualitativen Aussagen basieren auf den naiven Proportionen für die Endpunkte zu Nebenwirkungen.

Ergebnisse

Mortalität

Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation der Patienten, sodass Aussagen nur auf Basis der entsprechenden Subgruppen-ergebnisse sinnvoll sind. Für Patienten mit einer Del19-Mutation ergab sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed. Für Patienten mit einer L858R-Mutation ergab die Behandlung mit Afatinib keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit anderen Mutationen (nicht-Del19 und nicht-L858R) zeigte sich für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Afatinib.

Morbidität

Die Morbidität der Patienten wurde mit den Symptomskalen der krankheitsspezifischen Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben. Ausgewertet wurden die Rate der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung und die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Afatinib zeigten sich für die Symptome Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Husten (beide Auswertungen), Fatigue und Haarausfall. Für Schmerzen in der Brust (Zeit bis zur Verschlechterung) und Schmerzen in Arm oder Schulter (Verbesserung) wurden zwar Effekte beobachtet, diese waren jedoch nicht mehr als geringfügig, sodass sich daraus kein Zusatznutzen für Afatinib ableiten ließ. Für die Symptome Diarrhö (beide Auswertungen), Mundschmerzen und Schluckbeschwerden (Zeit bis zur Verschlechterung) zeigte sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. Bei den Symptomskalen Schmerzen, Schmerzen (andere als Brust oder Arm / Schulter) Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Bluthusten, sowie periphere Neuropathie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die beschriebenen Effekte zeigten sich aufgrund von Effektmodifikationen zum Teil nur in einzelnen Subgruppen. Dies wurde bei der abschließenden Aussage zum Zusatznutzen entsprechend berücksichtigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Ausgewertet wurden die Rate der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung und die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome.

Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion und globaler Gesundheitsstatus lagen Hinweise auf Effektmodifikationen durch den Faktor Alter, im Falle der körperlichen Funktion außerdem durch den EGFR-Mutationsstatus vor. Bezüglich der körperlichen Funktion und der Rollenfunktion ergab sich bei Patienten < 65 Jahren für beide Auswertungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib. In der Rollenfunktion zeigte sich bei Patienten ≥ 65 Jahren für die Verbesserung der Funktion hingegen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Afatinib. Für Patienten mit Del19-Mutation ergab sich hinsichtlich der körperlichen Funktion für beide Auswertungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib; für L858R und andere Mutationen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Endpunkten emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D lagen keine Ergebnisse für die einzelnen Skalen des Fragebogens vor. Die VAS-Daten wurden nicht herangezogen, da zu diesen vom pU keine Subgruppenergebnisse vorgelegt wurden, obwohl sich bei der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 relevante Effektmodifikationen zeigten.

Nebenwirkungen

Die zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauer ermöglicht auf Grundlage der vorliegenden Daten keine quantitative Bewertung eines möglichen Schadens von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es waren ausschließlich qualitative Aussagen auf Basis der naiven Proportionen möglich. Auf dieser Grundlage ergab sich in der Gesamtschau der Nebenwirkungen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein größerer oder geringerer Schaden von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed ist damit insgesamt nicht belegt.

Fragestellung 1b: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG PS 2

Für die Fragestellung Afatinib versus Gemcitabin bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem ECOG-PS von 2 lagen keine relevanten Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Fragestellung 2: mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten

Für die Fragestellung Afatinib versus Erlotinib oder Gefitinib bei mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelten Patienten lagen keine relevanten Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet wie in Tabelle 3 dargestellt:

Tabelle 3: Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapien und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib für TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Therapielinie	Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte Patienten	ECOG-PS 0-1	Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> Cisplatin + (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)	EGFR-Mutation Del19	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
			EGFR-Mutation L858R, Alter < 65	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
			Alter ≥ 65	Zusatznutzen nicht belegt
	andere ^b EGFR-Mutationen	Hinweis auf geringeren Nutzen		
	ECOG-PS 2	Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> Gemcitabin	Zusatznutzen nicht belegt	
mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten		Erlotinib oder Gefitinib	Zusatznutzen nicht belegt	

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b: nicht L858R, nicht Del19-Mutation

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Für Patienten mit Del19-Mutation gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben; eine Altersabhängigkeit wurde nicht gezeigt. Hinsichtlich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich für diese Subgruppe mehrheitlich Anhaltspunkte für positive Effekte von Afatinib. Diese sind teilweise altersabhängig. Negative Effekte von Afatinib treten nur vereinzelt auf. In der Zusammenschau der Effekte ergibt sich für die Subgruppe der Patienten mit einer Del19-Mutation ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed.

In der Subgruppe der Patienten mit L858R-Mutation finden sich hinsichtlich der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Anhaltspunkte für positive und negative

Effekte von Afatinib, wobei positive Effekte überwiegen. Diese Effekte sind teilweise altersabhängig. In der Gesamtschau ergibt sich für Patienten < 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Afatinib. Für Patienten $\geq$ 65 Jahren gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als Del19 oder L858R gibt es einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Afatinib für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser Effekt ist nicht altersabhängig. Hinsichtlich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich Anhaltspunkte für positive und negative Effekte von Afatinib. Diese sind teilweise altersabhängig, ohne eindeutige Vorteile von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu zeigen. Die altersabhängigen Effekte beeinflussen in diesem Fall die Gesamtaussage nicht wesentlich, und führen somit nicht zu einer unterschiedlichen Einschätzung des Zusatznutzens für die betrachteten Altersgruppen. Insgesamt ergibt sich für die Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als Del19 oder L828R ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib 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.

Der G-BA hat die in Tabelle 4 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Afatinib

Fragestellung	Therapielinie	Zweckmäßige Vergleichstherapie
1	nicht vorbehandelte Patienten	▪ Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u>
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
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status		

Der pU folgt im Grundsatz dieser Festlegung. Für nicht vorbehandelte Patienten wählt der pU für Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 (Fragestellung 1a) Cisplatin + Pemetrexed als Vergleichstherapie. Ergänzend benennt der pU auch Cisplatin + Gemcitabin als Vergleichstherapie; dies hat jedoch für die Bewertung keine Bedeutung, da die von ihm zu diesem Vergleich eingeschlossene Studie nicht relevant ist (siehe Abschnitt 2.3). Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem ECOG-PS 2 (Fragestellung 1b) folgt der pU der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin.

Die Teilpopulation der vorbehandelten Patienten (Fragestellung 2) unterteilt der pU in Patienten, die mit einer Chemotherapie (Zweitlinie) vorbehandelt wurden und Patienten, die mit mehreren Chemotherapien (Dritt- und Folgelinien) vorbehandelt wurden. Der pU legt für beide Populationen allerdings dieselbe Vergleichstherapie fest (Gefitinib oder Erlotinib) und entspricht damit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende, randomisierte und kontrollierte Studien (RCTs) eingegangen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Afatinib (bis zum 21.08.2013 abgeschlossene Studien),
- Suche in Studienregistern zu Afatinib (letzte Suche am 21.08.2013),
- bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 03.09.2013),
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 22.08.2013).

Eigene Recherche zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools:

- Suche in Studienregistern zu Afatinib (letzte Suche am 29.11.2013).

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Fragestellung 1a: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG PS 0-1

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung von Afatinib bei nicht vorbehandelten Patienten im Stadium ECOG-PS 0 oder 1 wurde die in Tabelle 5 aufgeführte Studie LUX-Lung 3 eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
LUX-Lung 3	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			

Neben der Studie LUX-Lung 3 schließt der pU eine weitere RCT (LUX-Lung 6) in seine Bewertung ein. Bei dieser Studie handelt es sich um einen Vergleich von Afatinib mit Cisplatin + Gemcitabin ebenfalls bei nicht vorbehandelten Adenokarzinom-Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 und aktivierenden EGFR-Mutationen. Nach Angaben des pU sollen die

Ergebnisse dieser Studie unterstützend dargestellt werden, um einen Überblick über die gesamte verfügbare Evidenz für diese Patientenpopulation zu geben. In der Studie LUX-Lung 6 wurde Gemcitabin (in der Kombinationstherapie mit Cisplatin) jedoch in einer Dosierung von 1000 mg/m² Körperoberfläche verabreicht. Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die zulassungskonforme Dosierung von Gemcitabin 1250 mg/m² Körperoberfläche für die kombinierte Therapie mit Cisplatin (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Der pU legt nicht dar, inwieweit die Ergebnisse der Studien LUX-Lung 6 auf zulassungskonform behandelte Patienten übertragbar sind. Die vom pU vorgelegte Studie LUX-Lung 6 ist daher nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen und wird in die Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Charakterisierung der Studie und der Interventionen

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
LUX-Lung 3	RCT, offen, aktiv kontrolliert, parallel	nicht vorbehandelte Patienten mit Adenokarzinom der Lunge (Stadium IIIB oder IV), EGFR- Mutation, ECOG-PS 0 oder 1, ≥ 18 Jahre, keine Chemotherapie- Vorbehandlung ^b	Afatinib (N = 230) Cisplatin + Pemetrexed (N = 115)	Behandlung mit Afatinib: bis Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit; Chemotherapie: 6 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit; Follow-up bis Progression oder Aufnahme anderer Krebsbehandlung; Gesamtüberleben bis zum Tod der Patienten erhoben	133 Zentren aus 25 Ländern in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika Beginn: 08/2009 Datenschnitte: 02/2012 ^c 01/2013 ^d	primärer Endpunkt: progressionsfreies Überleben sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: außer (neo-)adjuvanter Chemotherapie, wenn wenigstens 12 Monate vor Randomisierung c: geplant nach Krankheitsprogression oder Tod bei 217 Patienten d: auf Anforderung der Zulassungsbehörden, nur Daten zum Gesamtüberleben ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed, ECOG-PS 0-1

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
LUX-Lung 3	Afatinib: Startdosis 40 mg/Tag ^a oral, einmal täglich, Einnahme bis Krankheits- progression oder Unverträglichkeit; Aufdosierung auf 50 mg/täglich bei guter Verträglichkeit nach 21 Tagen möglich; Dosisreduktion bis auf 20 mg/Tag bei Unverträglichkeit ^b	Cisplatin: 75 mg/m ² i.v., jeweils am ersten Tag eines Behandlungszyklus von 21 Tagen Pemetrexed: 500 mg/m ² i.v., jeweils am ersten Tag eines Behandlungszyklus von 21 Tagen ^b maximal 6 Behandlungszyklen zu 21 Tagen ^b ;	nur bei Cisplatin + Pemetrexed: ▪ Antiemetika; ▪ am Tag vor, während und nach der Infusion Kortikosteroidgabe; ▪ täglich orale Gaben von Folsäure; ▪ vor dem ersten und nach jedem dritten Behandlungszyklus 1000 mg Vitamin B12 i.m.; ▪ Hydrierung
i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös			

Die Studie LUX-Lung 3 ist eine noch nicht abgeschlossene, randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie. Eingeschlossen wurden TKI-naive erwachsene Patienten mit Adenokarzinom der Lunge des Stadiums IIIB oder IV (UICC, 6. Auflage), was dem lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium gemäß Fachinformation von Afatinib entspricht. Bei den Patienten mussten aktivierende EGFR-Mutationen vorliegen. Die Krankheitsschwere zu Studienbeginn musste einem ECOG-PS von 0 oder 1 entsprechen. Patienten mit einer vorhergehenden Chemotherapie aufgrund eines rezidierten und / oder metastasierten NSCLC waren von der Studie ausgeschlossen. Eine adjuvante / neoadjuvante Chemotherapie war nur dann zugelassen, wenn zwischen Behandlungsende und der Randomisierung mindestens 12 Monate vergangen waren.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 (Afatinib : Chemotherapie), stratifiziert nach Ethnie (asiatisch oder nicht-asiatisch) und EGFR-Mutation (Del19, L858R oder andere). Insgesamt wurden 345 Patienten randomisiert (Afatinib: 230 Patienten; Chemotherapie: 115 Patienten). Eine Verblindung von Patienten oder behandelnden Personen erfolgte für die in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten patientenrelevanten Endpunkte nicht.

Die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe, d. h. Afatinib oder eine Kombinationstherapie aus Cisplatin und Pemetrexed, wurden in Therapieregimes ohne relevante Abweichung von den Anforderungen der jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformationen verabreicht [3-5]. Afatinib wurde zunächst mit einer Dosis von 40 mg/Tag eingesetzt, wobei die Möglichkeit bestand, nach frühestens 21 Tagen die Dosis auf maximal 50 mg/Tag zu erhöhen, sofern der Wirkstoff während dieser Zeit gut vertragen wurde, d. h. bestimmte präspezifizierte Nebenwirkungen nicht auftraten [3]. Eine Dosisreduktion nach einem präspezifizierten, der Fachinformation

entsprechenden Schema bis auf eine Minstdosis von 20 mg/Tag war beim Auftreten gravierender Nebenwirkungen möglich. Die Behandlung mit Afatinib erfolgte solange, bis eine Krankheitsprogression auftrat, die Therapie nicht mehr vertragen wurde oder bis der behandelnde Arzt oder der Patient einen Abbruch der Behandlung forderten.

Die Vergleichstherapie Cisplatin + Pemetrexed wurde über maximal 6 Zyklen zu je 21 Tagen verabreicht. Bei Krankheitsprogression, nicht akzeptablen Nebenwirkungen oder auf Wunsch des Patienten oder des Arztes oder Unverträglichkeit konnte die Behandlung vorzeitig abgebrochen werden. Beide Wirkstoffe wurden nacheinander am jeweils ersten Tag eines Zyklus intravenös verabreicht. Die Dosis von Cisplatin betrug hierbei 75 mg/m², die Dosis von Pemetrexed 500 mg/m². Eine Dosisreduktion oder ein Verschieben der Behandlung konnte bei Auftreten von medikamentenbedingten UE erfolgen.

Primärer Endpunkt der Studie LUX-Lung 3 war das progressionsfreie Überleben (PFS). Mit dem Eintreten einer Progression beendeten die Patienten die Einnahme von Afatinib. Im Anschluss konnten die Patienten zu einer geeigneten Folgetherapie wechseln, nach Möglichkeit zu einer Chemotherapie. Auch die Patienten des Chemotherapie-Arms konnten nach Ende der Studienbehandlung oder nach Krankheitsprogression tumorgerichtete Folgetherapien erhalten (möglichst eine Monochemotherapie oder ein TKI). Die Daten aller Patienten flossen auch nach dem Therapiewechsel in die Auswertung des Gesamtüberlebens ein. Die Erhebung anderer Daten erfolgte endpunktspezifisch über das Behandlungsende hinaus. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden bis 28 Tage nach dem Behandlungsende erhoben, Daten zu Symptomatik und Lebensqualität bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Therapiewechsel.

Die Studie LUX-Lung 3 war zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Es lagen Analysen zu mehreren Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt (09. Februar 2012) war nach 217 Fällen von Krankheitsprogression geplant und wurde nach Vorliegen von 221 Ereignissen durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt wurden die finale konfirmatorische Analyse des primären Endpunkts PFS und eine Interimsanalyse für Gesamtüberleben durchgeführt. Die Daten im Dossier basieren auf den Analysen dieses Datenschnitts. Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben legt der pU zusätzlich die Ergebnisse eines zweiten Datenschnittes vor, der auf Veranlassung der Zulassungsbehörden am 21. Januar 2013 erfolgte. In der vorliegenden Dossierbewertung werden die Ergebnisse beider Datenschnitte dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens bezüglich des Gesamtüberlebens wurde jedoch anhand des 2. Datenschnittes bestimmt, da diese Daten aussagekräftiger waren. Die finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben soll durchgeführt werden, wenn etwa 209 Todesfälle beobachtet worden sind. Dies war zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts noch nicht der Fall.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie Charakteristika Kategorie	Afatinib N = 230	Cisplatin + Pemetrexed N = 115
LUX-Lung 3		
Alter [Jahre]: MW (SD)	60,5 (10,1)	59,9 (10,0)
Geschlecht: [m / w], %	36,1 / 63,9	33,0 / 67,0
Ethnie n (%)		
asiatisch	166 (72,2)	83 (72,2)
nicht-asiatisch	64 (27,8)	32 (27,8)
ECOG-Performance Status, n (%)		
0	92 (40,0)	41 (35,7)
1	138 (60,0)	73 (63,5)
2	0 (0,0)	1 (0,9) ^a
Tumorstadium gemäß UICC, n(%)		
Stadium IIIB	20 (8,7)	17 (14,8)
Stadium IV	210 (91,3)	98 (85,2)
EGFR-Mutation, n (%)		
L858R	91 (39,6)	47 (40,9)
Del19	113 (49,1)	57 (49,6)
andere	26 (11,3)	11 (9,6)
Anteil Patienten mit Adenokarzinom der Lunge, n (%) ^b	227 (98,7)	111 (96,5)
Rauchverhalten		
Nieraucher	155 (67,4)	81 (70,4)
Ex-Raucher	70 (30,4)	32 (27,8)
Aktiver Raucher	5 (2,2)	2 (1,7)
Hirnmetastasen vorhanden	27 (11,7)	15 (13,0)
Therapieabbrecher ^c , n (%)	164 (71,3) ^d	51 (44,3) ^d
a: ein Patient hatte ECOG-PS 0 beim Screening; verschlechterte sich noch vor Behandlungsbeginn auf ECOG-PS 2		
b: bei 6 Patienten lag prädominant ein Adenokarzinom vor, bei einem weiteren Patienten ein anderes Karzinom		
c: Therapieabbrecher zum Datenschnitt 1		
d: Prozentzahlen eigene Berechnung		
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermal growth factor receptor; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl der randomisierten Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Population der Studie LUX-Lung 3 umfasste 230 Patienten im Afatinib-Behandlungsarm und 115 Patienten im Chemotherapie-Arm, wobei in beiden Armen annähernd doppelt so viele Frauen wie Männer vertreten waren. Gemäß der Einschlusskriterien der Studie waren nahezu alle Karzinome der Patienten histologisch den Adenokarzinomen zuzuordnen.

Hirnmetastasen lagen bei 11,7 % bzw. 13 % der Patienten vor. Die überwiegende Mehrheit der Patienten befand sich im Tumorstadium IV.

Die Ethnie (asiatisch oder nicht-asiatisch) und der EGFR-Mutationsstatus (Del19, L858R oder andere) waren aufgrund der stratifizierten Randomisierung weitgehend gleich verteilt. Etwa 72 % der Patienten war asiatischer Herkunft. Als häufigste EGFR-Mutationen traten die Mutationen Del19 (knapp 50 % in beiden Gruppen) und L858R (ca. 40 % in beiden Gruppen) auf.

Rauchen ist nicht der primäre Risikofaktor für diese Form des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. Das spiegelt sich in dem hohen Anteil von Nierauchern wider (knapp 70 %).

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes hatten 71,3 % der Patienten im Afatinib-Arm die Behandlung abgebrochen; von den Patienten unter Chemotherapie hatten 44,3 % die Behandlung vorzeitig beendet. Dies kann durch die unterschiedliche Behandlungsdauer (Afatinib: ohne definiertes Ende, Cisplatin + Pemetrexed: maximal 6 Behandlungszyklen) erklärt werden.

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LUX-Lung 3	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie LUX-Lung 3 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Endpunktspezifische Einschränkungen, die sich unter anderem durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2 sowie Anhang 4-G des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 sowie 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Fragestellung 1b: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2

Zur Bewertung des Zusatznutzens von nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-PS 2 legt der pU keine relevante Studie vor.

2.3.3 Fragestellung 2: mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei vorbehandelten Patienten lag keine relevante Studie vor. Die vom pU vorgelegte einarmige Studie LUX-Lung 2 ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Erlotinib, Gefitinib) zu treffen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Eine Beschreibung der Studiencharakteristika und der Patientenpopulation entfällt daher.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Fragestellung 1a: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG PS 0-1

2.4.1.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein:

- Mortalität: Gesamtüberleben,
- Morbidität: Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13,
 - Verbesserung
 - Zeit bis zur Verschlechterung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und über das generische Instrument EQ-5D,
 - Verbesserung
 - Zeit bis zur Verschlechterung
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse,
 - schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3),
 - unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten,
 - häufige schwere Ereignisse.

Eine ausführliche Begründung zur Auswahl von Endpunkten ist den Abschnitten 2.7.2.4.3 und 2.7.2.9.4 zu entnehmen.

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Insbesondere werden die Endpunkte PFS und Tumorsprechen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen, 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.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	Symptomatik ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifisches Instrument) ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisches Instrument) ^c	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	Häufige schwere unerwünschte Ereignisse ^d
LUX-Lung 3	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja
a: gemessen über die Symptomskalen krankheitsspezifischer Instrumente (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13) b: gemessen anhand des EORTC QLQ C-30 c: in der Studie LUX-Lung 3 gemessen anhand des EQ-5D, jedoch keine Daten zu Subgruppen vorgelegt d: UE mit CTCAE Grad =3 und einer Häufigkeit ≥ 5 % in mindestens einem Behandlungarm CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; EQ-5D: EuroQol-5D; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-LC 13; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis								

2.4.1.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität	Symptomatik ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifisches Instrument) ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisches Instrument) ^c	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	Häufige schwere unerwünschte Ereignisse ^d
LUX-Lung 3	n	n	h	h	-	h	h	h	h

a: gemessen über die Symptomskalen krankheitsspezifischer Instrumente (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13)
b: gemessen anhand des EORTC QLQ C-30
c: in der Studie LUX-Lung 3 gemessen anhand des EQ-5D, jedoch keine Daten zu Subgruppen vorgelegt
d: UE mit CTCAE Grad 3, die in ≥ 5 % der Patienten eines Behandlungsarmes auftreten
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; EQ-5D: EuroQol-5D;
QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-LC 13; h: hoch; n: niedrig; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Für alle als bewertungsrelevant angesehenen Endpunkte waren Daten im Dossier verfügbar.

Für die Bewertung von Afatinib liegt nur eine Studie vor. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer einzigen Studie gestellt werden, sind für die Studie LUX-Lung 3 nicht erfüllt [6]. Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise, z.B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der drastisch unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen dem Afatinib-Arm und dem Cisplatin + Pemetrexed-Arm ergibt sich zudem für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben ein hohes Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse (die medianen Behandlungszeiten betragen 336 Tage im Afatinib-Arm und 105 Tage im Cisplatin + Pemetrexed-Arm). Somit können für diese Endpunkte maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden, für das Gesamtüberleben maximal ein Hinweis. Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der aus der Studie LUX-Lung 3 Belege für einen Zusatznutzen von Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed ableitet.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als niedrig eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der dieses als hoch bewertet, da die Patienten nach Ende der Behandlung in eine andere Therapie wechseln konnten und die Folgetherapien zwischen den Behandlungsgruppen ungleich

verteilt waren. Ein solcher Vorgang ist jedoch sowohl bei Afatinib- als auch bei Chemotherapiebehandlung als Teil der gesamten Therapiestrategie anzusehen. Die Einstufung wird in Abschnitt 2.7.2.4.2 ausführlich begründet.

Für alle anderen Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial übereinstimmend zu den Einstufungen des pU im Dossier als hoch eingeschätzt. Maßgeblich hierfür waren das offene Studiendesign sowie die erheblich unterschiedliche Beobachtungszeit in beiden Studienarmen.

Im Falle der UE führte das hohe Verzerrungspotenzial dazu, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung keine quantitative Aussage zum Ausmaß des Schadens von Afatinib getroffen wird. Dies ist insbesondere durch die drastisch unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen begründet. (336 Tage im Afatinib-Arm und 105 Tage im Cisplatin + Pemetrexed-Arm). Sowohl relative Risiken als auch die vom pU verwendeten Inzidenzdichteverhältnisse erlauben damit nur eingeschränkte Aussagen über mögliche Behandlungseffekte. Die im Bericht getroffenen qualitativen Aussagen basieren auf den naiven Proportionen für die als relevant angesehenen Schadensendpunkte. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der im Dossier das Inzidenzdichtenverhältnis der Ereignisse als Effektschätzer wählt, um den unterschiedlich langen Beobachtungszeiten Rechnung zu tragen.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.1.3 Ergebnisse

Die folgenden Tabellen fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Afatinib mit Cisplatin + Pemetrexed bei nicht vorbehandelten NSCLC-Patienten im Stadium ECOG-PS von 0 oder 1 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

2.4.1.3.1 Gesamtüberleben

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie LUX-Lung 3.

Tabelle 12: Ergebnisse (Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie Endpunkt Datenschnitt	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
LUX-Lung 3						
Gesamtüberleben						
1. Datenschnitt: 09.02.2012	230	n.b. [22,64; n.b.]	115	n.b. [21,62; n.b.]	1,12 [0,73; 1,73]	p = 0,605
2. Datenschnitt: 21.01.2013	230	28,1 ^a	115	28,2 ^a	0,91 [0,66; 1,25]	p = 0,546
a: keine Konfidenzintervalle angegeben HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.b.: nicht berechenbar						

In beiden Datenschnitten zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed. Aufgrund von Effektmodifikationen ist der Gesamtschätzer der Studie LUX-Lung 3 jedoch nicht sinnvoll zu interpretieren (siehe Abschnitt 2.4.1.4). Der pU trifft für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Aussage zum Zusatznutzen, da er diesen aufgrund des Fehlens der finalen Analyse als noch nicht bewertbar ansieht.

2.4.1.3.2 Morbidität (Symptomatik)

Tabelle 13 und Tabelle 14 zeigen die Ergebnisse für die Endpunkte zur Morbidität.

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität: Verbesserung der Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie Endpunkt ^a	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed
	N	Patienten mit Ereignissen ^b n (%)	N	Patienten mit Ereignissen ^b n (%)	RR [95 %-KI] ^c ; p-Wert
LUX-Lung 3					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung der Symptomatik					
Dyspnoe	218	94 (43,1)	107	31 (29,0)	0,67 [0,48; 0,93]; p = 0,020
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
Übelkeit und Erbrechen	218	48 (22,0)	107	9 (8,4)	0,38 [0,19; 0,75]; p = 0,005
Verstopfung	218	69 (31,7)	106	25 (23,6)	0,75 [0,50; 1,11]; p = 0,144
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen – Verbesserung der Symptomatik					
Dyspnoe	218	89 (40,8)	107	26 (24,3)	0,60 [0,41; 0,86]; p = 0,006
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
Schmerzen (Arm / Schulter)	218	66 (30,3)	107	19 (17,8)	0,59 [0,37; 0,93]; p = 0,022
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

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität: Verbesserung der Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1 (Fortsetzung)

Studie Endpunkt ^a	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed
	N	Patienten mit Ereignissen ^b n (%)	N	Patienten mit Ereignissen ^b n (%)	RR [95 %-KI] ^c ; p-Wert
Schluckbeschwerden	218	17 (7,8)	107	12 (11,2)	1,43 [0,71; 2,94]; p = 0,310
a: Daten des ersten Datenschnittes vom 09.02.2012 b: 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. c: 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; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität (generelle Symptome einer Krebserkrankung); QLQ-LC13: Fragebogen zur Lebensqualität (lungenkrebs-spezifische Symptome); RR: relatives Risiko					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie Endpunkt ^a	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed
	N	Median (Monate) [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95 %-KI] ^c ; p-Wert
LUX-Lung 3					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik					
Dyspnoe	230	n.b. 83 (36,1)	115	5,2 55 (47,8)	0,48 [0,33; 0,68]; p < 0,001
Fatigue	230	3,0 146 (63,5)	115	1,7 80 (69,6)	0,69 [0,52; 0,92]; p = 0,009
Schlaflosigkeit	230	9,7 114 (49,6)	115	20,5 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	3,8 136 (59,1)	115	2,8 69 (60,0)	0,84 [0,62; 1,13]; p = 0,241
Diarrhö	230	0,8 208 (90,4)	115	13,7 30 (26,1)	7,74 [5,15; 11,63]; p < 0,001
Übelkeit und Erbrechen	230	7,4 123 (53,5)	115	2,1 74 (64,3)	0,55 [0,40; 0,74]; p < 0,001
Verstopfung	230	14,1 102 (44,3)	115	7,6 48 (41,7)	0,73 [0,51; 1,04]; p = 0,077
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik					
Dyspnoe	230	10,3 [5,59; 15,80] 118 (51,3)	115	2,9 [2,17; 4,90] 67 (58,3)	0,68 [0,50; 0,93]; p = 0,015
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
Schmerzen (Arm / Schulter)	230	10,4 109 (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 45 (39,1)	0,65 [0,44; 0,94]; p = 0,023
Schmerzen (andere)	230	4,9 129 (56,1)	115	6,2 49 (42,6)	1,09 [0,78; 1,52]; p = 0,621
Haarausfall	230	3,5 154 (67)	115	1,7 77 (67)	0,61 [0,46; 0,81]; p < 0,001
Mundschmerzen	230	0,8 194 (84,3)	115	2,9 68 (59,1)	2,47 [1,86; 3,28]; p < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1(Fortsetzung)

Studie Endpunkt ^a	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed
	N	Median (Monate) [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95 %-KI] ^c ; p-Wert
periphere Neuropathie	230	2,9 155 (67,4)	115	5,1 64 (55,7)	1,24 [0,92; 1,67]; p = 0,156
Schluck- beschwerden	230	2,8 142 (61,7)	115	10,4 43 (37,4)	1,85 [1,31; 2,61]; p < 0,001

a: Daten des ersten Datenschnittes vom 09.02.2012
b: 95 %-KI der medianen Zeit bis zur Verschlechterung angegeben, wo verfügbar
c: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio;
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität (generelle Symptome einer Krebserkrankung);
QLQ-LC13: Fragebogen zur Lebensqualität (lungenkrebspezifische Symptome)

Aspekte der Morbidität wurden in der Studie LUX-Lung 3 mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben. Für beide Messinstrumente wurden die Operationalisierungen Verbesserung und Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome ausgewertet. Bei keiner der einzelnen Symptomskalen zeigten sich gegenläufige Effekte (im Sinne jeweiliger statistischer Signifikanz) zwischen den Operationalisierungen (siehe auch die gemeinsame Darstellung der Effektschätzer beider Skalen in Anhang B).

Für die Endpunkte **Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen** sowie **Husten** zeigte sich sowohl für die Verbesserung als auch die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Daraus ergibt sich für alle 3 Symptome ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib, wobei dieser Anhaltspunkt aufgrund von Effektmodifikationen zum Teil nur für Subgruppen gilt (siehe Abschnitt 2.4.1.4). Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Symptome Dyspnoe und Husten jeweils einen Beleg für einen Zusatznutzen beansprucht. Der Endpunkt Übelkeit und Erbrechen wurde vom pU nicht eigens betrachtet.

Für die Endpunkte **Fatigue** und **Haarausfall** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib (für Fatigue wegen Effektmodifikation beschränkt auf Subgruppen, siehe Abschnitt 2.4.1.4). Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Fatigue einen Beleg für einen Zusatznutzen beansprucht. Der Endpunkt Haarausfall wurde vom pU nicht eigens betrachtet.

Für den Endpunkt **Schmerzen (Arm oder Schulter)** zeigte sich für die Verbesserung des Symptoms, für den Endpunkt **Schmerzen (Brust)** für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Der Effekt war jedoch in beiden Fällen nicht mehr als geringfügig. Für die Endpunkte **Schmerzen** und **Schmerzen (andere Bereiche)** zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt ergab sich für keinen Endpunkt aus dem Bereich „Schmerzen“ ein Zusatznutzen für Afatinib. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Schmerzen einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen beansprucht, allerdings begründet aus der Aggregation mit Schmerzen (Arm / Schulter) und Schmerzen (Brust).

Für den Endpunkt **Diarrhö** zeigte sich sowohl für die Verbesserung als auch die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cisplatin + Pemetrexed. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Afatinib. Dieser Endpunkt wurde vom pU nicht eigens betrachtet.

Für die Endpunkte **Mundschmerzen** und **Schluckbeschwerden** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cisplatin + Pemetrexed. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Afatinib. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Schluckbeschwerden einen Beleg für einen geringeren Nutzen ableitet. Der Endpunkt Mundschmerzen wurde vom pU nicht eigens betrachtet.

Für die Endpunkte **Schlaflosigkeit**, **Appetitverlust**, **Verstopfung**, **Bluthusten**, sowie **periphere Neuropathie** zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Afatinib ist für diese Endpunkte damit nicht belegt. Bezüglich der Symptome Bluthusten und Schlaflosigkeit entspricht dies der Einschätzung des pU. Die Endpunkte Appetitverlust, Verstopfung, sowie periphere Neuropathie wurden vom pU nicht eigens betrachtet.

2.4.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Krankheitsspezifisches Instrument (EORTC QLQ-C30)

Tabelle 15 und Tabelle 16 zeigen die Ergebnisse der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Eine gemeinsame Darstellung der Effektschätzer beider Skalen befindet sich in Anhang B.

Tabelle 15: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität; Verbesserung) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie Endpunkt ^a	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed
	N	Patienten mit Ereignissen ^b n (%)	N	Patienten mit Ereignissen ^b n (%)	RR [95 %-KI] ^c ; p-Wert
LUX-Lung 3					
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	218	53 (24,3)	107	12 (11,2)	0,46 [0,26; 0,83]; p = 0,009
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
a: Daten des ersten Datenschnittes vom 09.02.2012 b: 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 c: Ereignisanteil Afatinib / Chemotherapie; Kehrwerte der Effektschätzer und der KI-Grenzen zur Veranschaulichung der Effektrichtung im Vergleich mit Operationalisierung „Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität“; Werte < 1 zugunsten von Afatinib EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität (generelle Symptome einer Krebserkrankung); RR: relatives Risiko					

Tabelle 16: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität; Zeit bis zur Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie Endpunkt ^a	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed
	N	Median (Monate) [95 %-KI] ^c Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] ^c Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95 %-KI] ^d ; p-Wert
LUX-Lung 3					
globaler Gesundheitsstatus	230	3,5 142 (61,7)	115	3,8 65 (56,5)	1,01 [0,75; 1,37]; p = 0,930
emotionale Funktion	230	11,1 112 (48,7)	115	8,5 45 (39,1)	0,93 [0,65; 1,32]; p = 0,677
kognitive Funktion	230	4,9 142 (61,7)	115	3,1 68 (59,1)	0,77 [0,57; 1,04]; p = 0,086
körperliche Funktion	230	5,6 135 (58,7)	115	2,8 70 (60,9)	0,73 [0,54; 0,98]; p = 0,035
Rollenfunktion	230	2,9 152 (66,1)	115	2,4 70 (60,9)	0,93 [0,70; 1,24]; p = 0,617
soziale Funktion	230	4,8 133 (57,8)	115	3,5 62 (53,9)	0,97 [0,71; 1,31]; p = 0,823
a: Daten des ersten Datenschnittes vom 09.02.2012 b: 95 %-KI der medianen Zeit bis zur Verschlechterung angegeben, wo verfügbar c: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität (generelle Symptome einer Krebserkrankung); RR: relatives Risiko					

Der pU schließt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 ein. Die Erhebung der Endpunkte ist in identischer Weise zur Auswertung der Symptomskalen operationalisiert. Auch in diesem Fall gehen ausschließlich die im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Operationalisierungen (Verbesserung und Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome) in die Nutzenbewertung ein.

Für den Endpunkt **körperliche Funktion** zeigte sich sowohl für die Verbesserung als auch für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib. Aufgrund von Effektmodifikationen ist dieser Anhaltspunkt jedoch auf einzelne Subgruppen beschränkt (siehe Abschnitt 2.4.1.4) Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt jeweils einen Beleg für einen Zusatznutzen beansprucht.

Für die Endpunkte **globaler Gesundheitsstatus**, **emotionale Funktion**, **kognitive Funktion** und **soziale Funktion** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Afatinib für diese Endpunkte ist damit nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diese Endpunkte jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht, allerdings auf Basis der Ergebnisse der nicht für die Nutzenbewertung relevanten Studie LUX-Lung 6.

Für den Endpunkt **Rollenfunktion** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Afatinib bezogen auf die Gesamtpopulation ist damit nicht belegt. Aufgrund von Effektmodifikationen zeigten sich in einzelnen Subgruppen jedoch davon abweichende Ergebnisse, die auch hinsichtlich der Effektrichtung verschieden sind (siehe Abschnitt 2.4.1.4). Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diese Endpunkte jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht, allerdings auf Basis der Ergebnisse der nicht für die Nutzenbewertung relevanten Studie LUX-Lung 6.

Generisches Instrument (EQ-5D)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D lagen keine Ergebnisse für die einzelnen Skalen des Fragebogens vor. Die VAS-Daten wurden nicht herangezogen, da zu diesen vom pU keine Subgruppenergebnisse vorgelegt wurden, obwohl sich bei der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 relevante Effektmodifikationen zeigten.

2.4.1.3.4 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 17 zeigt die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) sowie der unerwünschten Ereignisse des CTCAE Grades 3, die in $\geq 5\%$ der Patienten einer Behandlungsgruppe auftraten. Eine Übersicht über unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad von 3, die in $\geq 1\%$ der Patienten auftraten, befindet sich in Anhang D.

Tabelle 17: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie Endpunkt ^a	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
LUX-Lung 3				
Nebenwirkungen				
Gesamtrate SUE	229	66 (28,8)	111	25 (22,5)
Therapieabbruch aufgrund von UE	229	32 (14,0)	111	17 (15,3)
UE mit CTCAE Grad ≥ 3	229	139 (60,7)	111	63 (56,8)
CTCAE Grad 3	229	117 (51,1)	111	49 (44,1)
CTCAE Grad 4	229	9 (3,9)	111	11 (9,9)
UE mit CTCAE Grad 3, die in ≥ 5 % aller Patienten einer Behandlungsgruppe auftraten				
Diarrhö	229	34 (14,8)	111	2 (1,8)
Hautausschlag	229	30 (13,1)	111	0 (0,0)
Nagelveränderung (Paronychie)	229	26 (11,4)	111	0 (0,0)
Fatigue	229	5 (2,2)	111	11 (9,9)
Neutropenie	229	2 (0,9)	111	18 (16,2)
Leukopenie	229	1 (0,4)	111	9 (8,1)
a: Daten des ersten Datenschnittes vom 09.02.2012 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis				

Die zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauer ermöglicht auf Grundlage der vorliegenden Daten keine quantitative Bewertung eines möglichen Schadens von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU versucht die unterschiedlichen Beobachtungszeiten einzubeziehen, indem er das Inzidenzdichtenverhältnis als Effektschätzer darstellt. 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 (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.2). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Nebenwirkungen lediglich qualitative Aussagen auf Basis der naiven Proportionen getroffen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich auf Basis der naiven Proportionen keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den jeweiligen Raten des Afatinib- und des Chemotherapie-Arms. Für diese Endpunkte ist

lediglich eine Aussage dahingehend ableitbar, dass sich trotz der erheblich längeren Beobachtungsdauer von Afatinib in den vorgelegten Daten kein größerer Schaden zeigte. Damit ist ein größerer oder geringerer Schaden von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed für diese Endpunkte nicht belegt.

Dieses Ergebnis weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die genannten Schadensendpunkte auf Basis der Inzidenzdichteverhältnisse jeweils einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Häufige schwere Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3; ≥ 5 % der Patienten mindestens eines Studienarmes)

Die in der Studie LUX-Lung 3 aufgetretenen schweren Nebenwirkungen mit einem CTCAE Grad ≥ 3 wiesen überwiegend den Schweregrad 3 auf (siehe Tabelle 17). Zur Betrachtung der häufigen schweren Nebenwirkungen werden daher die schweren UE des Grades 3 die in ≥ 5 % der Patienten mindestens eines Studienarmes auftraten, dargestellt.

Die Ereignisse Diarrhö, Hautausschlag und Nagelveränderung traten fast ausschließlich im Afatinib-Arm auf. Die Raten lagen dabei zwischen 11,4 % und 14,8 %. Im Chemotherapie-Arm traten diese Ereignisse nicht (Hautausschlag, Nagelveränderung) bzw. nur bei 2 Patienten (1,8 % Diarrhö) auf. Aufgrund der sehr niedrigen Raten im Chemotherapie-Arm im Vergleich zum Afatinib-Arm kann angenommen werden, dass dieser Unterschied auch bei annähernd gleicher Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen bestehen bliebe.

Umgekehrt verhalten sich die Ereignisse Fatigue, Neutropenie und Leukopenie. Diese wurden überwiegend bei den Patienten des Chemotherapie-Arms beobachtet (zwischen 8,1 % und 16,2 %), während die Raten im Afatinib-Arm vergleichsweise gering waren (zwischen 0,4 % und 2,2 %). Für diese Ereignisse kann ein geringerer Schaden von Afatinib angenommen werden.

Zusammenfassung

In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ergibt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein größerer oder geringerer Schaden von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed ist damit insgesamt nicht belegt.

2.4.1.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Um mögliche Effektunterschiede zwischen den Patientengruppen aufzudecken, wurden folgende potenzielle Effektmodifikatoren untersucht: EGFR-Mutation (L858R, Del19, andere), Ethnie (asiatisch und nicht-asiatisch), ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1), Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

Eine mögliche Effektmodifikation wurde für alle Endpunkte mit Ausnahme der Nebenwirkungen untersucht. Für Nebenwirkungen waren schon für die Gesamtpopulation aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten nur qualitative Aussagen möglich.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität ist die Voraussetzung für einen Beleg unterschiedlicher Effekte ein statistisch signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte.

Für die Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 jeweils 2 Operationalisierungen vor (Responderanalyse zur Verbesserung und Zeit bis zur Verschlechterung). Dies eröffnet die Möglichkeit, dass bezüglich eines Endpunkts für eine Operationalisierung ein Hinweis ($p < 0,2$) auf oder ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Interaktion vorliegt, für die andere jedoch nicht – oder etwa ein Hinweis statt eines Belegs. Um mit höherer Sicherheit Aussagen zu einzelnen Endpunkten zu treffen, die beide Operationalisierungen einbeziehen, und um das hohe Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte zu berücksichtigen, werden Subgruppen-ergebnisse nur unter folgender Bedingung dargestellt: Von den p-Werten der beiden Interaktionstests (für die Operationalisierungen „Verbesserung der Symptomatik“ und „Zeit bis zur Verschlechterung“) muss ein p-Wert unter 0,05 (Beleg für Interaktion) und der zweite p-Wert unter 0,2 (Hinweis auf Interaktion) liegen. In diesem Fall wurde insgesamt ein Hinweis auf Interaktion abgeleitet. Ein Vorliegen eines Belegs in jeder der beiden Operationalisierungen wurde insgesamt als Beleg für eine Interaktion angesehen.

2.4.1.4.1 Gesamtüberleben

Tabelle 18 zeigt die Subgruppen zum Gesamtüberleben, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorlag.

Tabelle 18: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Gesamtüberleben nach Merkmal EGFR-Mutation (Del19 / L858R / andere), RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie Endpunkt Merkmal Zeitpunkt	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
LUX-Lung 3						
Gesamtüberleben						
EGFR-Mutation						
1. Datenschnitt: 09.02.2012						
L858R	91	n.b. [17,71; n.b.]	47	n.b. [21,2; n.b.]	1,77 [0,84; 3,76]	0,130
Del19	113	n.b. [n.b; n.b.]	57	n.b. [18,79; n.b.]	0,58 [0,31; 1,07]	0,075
andere	26	15,41 [7,49; 24,90]	11	19,65 [6,77; n.b.]	1,99 [0,66; 6,01]	0,213
Interaktion						0,033
2. Datenschnitt: 21.01.2013						
L858R	91	27,17 ^a	47	n.b. ^a	1,30 [0,76; 2,23]	0,332
Del19	113	31,57 ^a	57	21,13 ^a	0,55 [0,36; 0,85]	0,006
andere	26	15,93 ^a	11	n.b. ^a	3,08 [1,04; 9,15]	0,034
Interaktion						0,002
Hirnmetastasen zu Baseline ^b						
nein	182	n.b. [n.b; n.b.]	93	n.b. [21,26; n.b.]	0,84 [0,50; 1,40]	0,499
ja	27	18,60 [14,03; 24,90]	15	n.b. [13,96; n.b.]	1,83 [0,59; 5,69]	0,288
Interaktion:						0,189
a: Konfidenzintervalle nicht angegeben b: Nur Angaben zum 1. Datenschnitt verfügbar HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.b.: nicht berechenbar						

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zu beiden Datenschnitten ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal EGFR-Mutation. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich jedoch lediglich für die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt. Da der 2. Datenschnitt aufgrund der höheren Zahl an Ereignissen aussagekräftiger ist, beruhen die folgenden Aussagen zum Zusatznutzen ausschließlich auf diesem Datenschnitt.

Für Patienten mit einer L858R-Mutation ergab die Behandlung mit Afatinib keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Gesamtüberleben im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed. Daraus ergibt sich für die Patienten mit einer L858R-Mutation kein Beleg für einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diesen Endpunkt.

Für Patienten mit einer Del19-Mutation ergab die Behandlung mit Afatinib eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed. Daraus ergibt sich für die Patienten mit einer Del19-Mutation ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diesen Endpunkt.

Für Patienten mit anderen Mutationen (nicht-Del19 und nicht-L858R) zeigte sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Cisplatin + Pemetrexed. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diesen Endpunkt.

Hinsichtlich des Vorhandenseins oder Fehlens von Hirnmetastasen liegt ein Hinweis auf eine Interaktion vor, in den einzelnen Subgruppen unterscheiden sich die Behandlungsarme jedoch nicht signifikant.

Diese Einschätzungen weichen teilweise von denjenigen des pU ab, der zwar für Patienten mit Del19-Mutation ebenfalls einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Afatinib ableitet, jedoch für die Subgruppe mit anderen Mutationen keinen geringeren Nutzen von Afatinib.

2.4.1.4.2 Morbidität (Symptomatik)

Tabelle 19 zeigt die Effektschätzer der Subgruppen zur Symptomatik, für die ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt. Die Ereignisraten für die einzelnen Endpunkte werden in Anhang C dargestellt.

Tabelle 19: Übersicht der Effektschätzer der relevanten Subgruppen zu den verschiedenen Operationalisierungen der Symptomatik – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie Endpunkt Merkmal	Morbidität: Verbesserung der Symptomatik ^a		Morbidität: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik ^b	
	EORTC QLQ- C30 Symptomskalen	EORTC QLQ- LC13 Symptomskalen	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	EORTC QLQ- LC13 Symptomskalen
	RR [95 %-KI]; p-Wert (Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed)		HR [95 %-KI]; p-Wert (Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed)	
LUX-Lung 3				
Dyspnoe				
EGFR-Mutation				
L858R + Del19	0,59 [0,41; 0,85]; 0,005	0,51 [0,34; 0,78]; 0,002	0,39 [0,27; 0,56]; < 0,001	0,55 [0,40; 0,77]; < 0,001
andere	2,08 [0,76; 5,88]; 0,152	1,75 [0,68; 4,55]; 0,249	2,84 [0,82; 9,83]; 0,086	2,37 [0,96; 5,85]; 0,055
Interaktion	p = 0,021	p = 0,020	p = 0,002	p = 0,003
Ethnie				
asiatisch	0,51 [0,33; 0,79]; 0,001	n.a. ^c	0,42 [0,28; 0,62]; < 0,001	0,58 [0,41; 0,81]; 0,002
nicht-asiatisch	1,20 [0,72; 2,00]; 0,474	n.a. ^c	0,75 [0,35; 1,62]; 0,459	1,00 [0,53; 1,89]; 0,997
Interaktion	p = 0,010	p = 0,570	p = 0,196	p = 0,182
Fatigue				
EGFR-Mutation				
L858R	1,10 [0,65; 1,85]; 0,720		0,69 [0,43; 1,11]; 0,122	
Del19	0,38 [0,20; 0,72]; 0,003		0,55 [0,37; 0,80]; 0,002	
andere	2,08 [0,64; 6,67]; 0,223		1,56 [0,69; 3,51]; 0,282	
Interaktion	p = 0,009		p = 0,077	
Schmerzen				
Alter				
< 65 Jahre	0,68 [0,43; 1,08]; 0,095		0,55 [0,38; 0,79]; 0,001	
≥ 65 Jahre	1,19 [0,67; 2,13]; 0,551		1,46 [0,92; 2,31]; 0,106	
Interaktion	p = 0,133		p = 0,002	

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Übersicht der Effektschätzer der relevanten Subgruppen zu den verschiedenen Operationalisierungen der Symptomatik – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1 (Fortsetzung)

Studie Endpunkt Merkmal	Morbidität: Verbesserung der Symptomatik ^a		Morbidität: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik ^b	
	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-LC13	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-LC13
	Symptomskalen	Symptomskalen	Symptomskalen	Symptomskalen
	RR [95 %-KI]; p-Wert (Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed)		HR [95 %-KI]; p-Wert (Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed)	
Verstopfung				
ECOG-PS				
0	1,35 [0,74; 2,50]; 0,329		1,07 [0,59; 1,92]; 0,830	
1	0,52 [0,30; 0,88]; 0,015		0,56 [0,36; 0,87]; 0,009	
Interaktion	p = 0,019		p = 0,097	
Husten				
Alter				
< 65 Jahre		0,47 [0,31; 0,71]; < 0,001		0,40 [0,24; 0,66]; < 0,001
≥ 65 Jahre		1,01 [0,68; 1,49]; 0,947		0,86 [0,48; 1,55]; 0,622
Interaktion	p = 0,007		p = 0,098	
a: 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; Kehrwerte der Effektschätzer und der KI-Grenzen zur Veranschaulichung der Effektrichtung; Werte < 1 zugunsten von Afatinib; eigene Berechnung				
b: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.				
c: vom pU im Dossier nicht angegeben, da kein Hinweis auf Effektmodifikation				
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht angegeben; QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität (generelle Symptome einer Krebserkrankung); QLQ-LC13: Fragebogen zur Lebensqualität (lungenkrebsspezifische Symptome); RR: relatives Risiko				

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe wurden die Subgruppen L858R und Del19 zusammengefasst, da diese Kategorien bei einem statistischen Test auf paarweise Interaktion der Subgruppen sowohl für die Verbesserung als auch für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik keinen Hinweis auf eine Interaktion zeigten.

Für Patienten mit L858R- oder Del19-Mutationen ergab die Behandlung mit Afatinib sowohl hinsichtlich der Verbesserung als auch hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der

Symptomatik bei beiden Symptomskalen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Afatinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib.

Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen ergab die Behandlung mit Afatinib sowohl hinsichtlich der Verbesserung als auch hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik bei beiden Symptomskalen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Afatinib ist damit nicht belegt.

Für Patienten asiatischer Herkunft ergab die Behandlung mit Afatinib hinsichtlich der Verbesserung bei der EORTC-QLQ-C30-Symptomskala einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Afatinib; für die QLQ-LC13-Skala zeigte sich kein Hinweis auf Effektmodifikation. Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik ergab die Behandlung mit Afatinib bei beiden Symptomskalen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Afatinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib.

Für Patienten nicht-asiatischer Herkunft ergab die Behandlung mit Afatinib sowohl hinsichtlich der Verbesserung als auch hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Verbesserung lag nur für die EORTC-QLQ-C30-Skala ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Ein Zusatznutzen von Afatinib ist damit nicht belegt.

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den EGFR-Mutationsstatus.

Für Patienten mit Del19-Mutation ergab die Behandlung mit Afatinib sowohl hinsichtlich der Verbesserung als auch hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Afatinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib.

Für Patienten mit L858R-Mutation und anderen EGFR-Mutationen ergab die Behandlung mit Afatinib sowohl hinsichtlich der Verbesserung als auch hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Afatinib ist damit nicht belegt.

Schmerzen

Für den Endpunkt Schmerzen zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter der Patienten.

Für Patienten unter 65 Jahren ergab die Behandlung mit Afatinib hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Afatinib. Für die Verbesserung der Symptomatik ergab die Behandlung keinen statistisch

signifikanten Unterschied. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik.

Für Patienten ab 65 Jahren ergab die Behandlung mit Afatinib sowohl hinsichtlich der Verbesserung als auch hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Afatinib ist damit nicht belegt.

Verstopfung

Für den Endpunkt Verstopfung zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den ECOG-PS zu Studienbeginn.

Für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 ergab die Behandlung mit Afatinib sowohl hinsichtlich der Verbesserung als auch hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Afatinib ist damit nicht belegt.

Für Patienten mit einem ECOG-PS von 1 ergab die Behandlung mit Afatinib sowohl hinsichtlich der Verbesserung als auch hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Afatinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib.

Husten

Für den Endpunkt Husten zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter der Patienten.

Für Patienten unter 65 Jahren ergab die Behandlung mit Afatinib sowohl hinsichtlich der Verbesserung als auch hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Afatinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib.

Für Patienten ab 65 Jahren ergab die Behandlung mit Afatinib sowohl hinsichtlich der Verbesserung als auch hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Afatinib ist damit nicht belegt.

Einschätzung des pU

Die zuvor genannten Bewertungen weichen insofern von denen des pU ab, als dieser für Morbiditätsendpunkte Subgruppen mit Hinweisen auf oder Belegen für Effektmodifikation nur deskriptiv darstellt, sie aber nicht für die Nutzenbewertung heranzieht, sofern nicht in der LUX-Lung-3-Studie und der LUX-Lung-6-Studie ein Beleg für Effektmodifikation zu beobachten war. Diese Ausnahme ist für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht relevant, da die LUX-Lung-6-Studie nicht relevant ist.

2.4.1.4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 20 zeigt die Effektschätzer der Subgruppen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, für die ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt. Die Ereignisraten für die einzelnen Endpunkte werden in Anhang C dargestellt.

Tabelle 20: Übersicht der Effektschätzer der relevanten Subgruppen zu den verschiedenen Operationalisierungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie Endpunkt Merkmal	EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ^a	EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ^b
	RR [95 %-KI]; p-Wert (Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed)	HR [95 %-KI]; p-Wert (Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed)
LUX-Lung 3		
Rollenfunktion		
Alter		
< 65 Jahre	0,53 [0,30; 0,92]; 0,025	0,60 [0,41; 0,87]; 0,006
≥ 65 Jahre	1,82 [1,02; 3,23]; 0,042	1,46 [0,92; 2,31]; 0,107
Interaktion	p = 0,002	p = 0,005
globaler Gesundheitsstatus		
Alter		
< 65 Jahre	0,58 [0,32; 1,05]; 0,074	0,72 [0,49; 10,5]; 0,082
≥ 65 Jahre	1,25 [0,65; 7,14]; 0,511	1,65 [1,02; 2,66]; 0,040
Interaktion	p = 0,091	p = 0,009
körperliche Funktion		
Alter		
< 65 Jahre	0,36 [0,17; 0,76]; 0,007	0,54 [0,37; 0,79]; 0,001
≥ 65 Jahre	0,81 [0,30; 2,13]; 0,662	1,03 [0,65; 1,63]; 0,900
Interaktion	p = 0,197	p = 0,033
EGFR-Mutation		
L858R	0,44 [0,16; 1,20]; 0,110	0,85 [0,53; 1,36]; 0,492
Del19	0,33 [0,13; 0,81]; 0,015	0,49 [0,32; 0,74]; < 0,001
andere	1,56 [0,42; 5,88]; 0,502	1,98 [0,79; 4,94]; 0,137
Interaktion	p = 0,143	p = 0,006
a: Responderanalyse: Anteil der Patienten, die während des Studienverlaufs im Mittel über alle Zeitpunkte, zu denen sie den Fragebogen ausgefüllt haben, eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben; Kehrwerte der Effektschätzer und der KI-Grenzen zur Veranschaulichung der Effektrichtung; Werte < 1 zugunsten von Afatinib; eigene Berechnung b: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität (generelle Symptome einer Krebserkrankung); RR: relatives Risiko		

Rollenfunktion

Für den Endpunkt Rollenfunktion zeigte sich ein Beleg für Effektmodifikation durch das Alter der Patienten.

Für Patienten < 65 Jahre ergab die Behandlung mit Afatinib sowohl hinsichtlich der Verbesserung als auch hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Funktion einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Afatinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib.

Für Patienten $\geq$ 65 Jahre ergab die Behandlung mit Afatinib hinsichtlich der Verbesserung der Funktion einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Cisplatin + Pemetrexed. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Afatinib. Bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Körperliche Funktion

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigte sich jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Kategorien Alter der Patienten und EGFR-Mutation.

Für Patienten < 65 Jahre ergab die Behandlung mit Afatinib sowohl hinsichtlich der Verbesserung als auch hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Funktion einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Afatinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib.

Für Patienten $\geq$ 65 Jahre ergab die Behandlung mit Afatinib sowohl hinsichtlich der Verbesserung als auch hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Funktion keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Afatinib ist damit nicht belegt.

Für Patienten mit L858R-Mutation ergab die Behandlung mit Afatinib sowohl hinsichtlich der Verbesserung als auch hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Funktion keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Afatinib ist damit nicht belegt.

Für Patienten mit Del19-Mutation ergab die Behandlung mit Afatinib sowohl hinsichtlich der Verbesserung als auch hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Funktion einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Afatinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib.

Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen ergab die Behandlung mit Afatinib sowohl hinsichtlich der Verbesserung als auch hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Funktion keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Afatinib ist damit nicht belegt.

Globaler Gesundheitsstatus

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter der Patienten. Da allerdings auf Ebene der Gesamtpopulation für diesen Endpunkt lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann und weder für Verbesserung noch für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar war, wird auf eine Darstellung der Subgruppenergebnisse an dieser Stelle verzichtet.

Einschätzung des pU

Die zuvor genannten Bewertungen weichen insofern denen des pU ab, als dieser für Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Subgruppen mit Hinweisen auf oder Belegen für Effektmodifikation nur deskriptiv darstellt, sie aber nicht für die Nutzenbewertung heranzieht, sofern nicht in der LUX-Lung-3-Studie und der LUX-Lung-6-Studie ein Beleg für Effektmodifikation zu beobachten war. Diese Ausnahme ist für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht relevant, da die LUX-Lung-6-Studie nicht relevant ist.

2.4.1.4.4 Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Wie aus den Abschnitten 2.4.1.4.2 und 2.4.1.4.3 ersichtlich ist, traten als Effektmodifikatoren für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Merkmale EGFR-Mutation, Alter, Ethnie und ECOG-PS auf. Dabei zeigte sich, dass die Merkmale Ethnie und ECOG-PS nur jeweils einmal als Effektmodifikator in Erscheinung traten (bei den Endpunkten Dyspnoe bzw. Verstopfung). Dagegen zeigte sich für die Merkmale EGFR-Mutation (mit den Ausprägungen Del19, L858R und andere) und Alter (< 65 Jahre und $\geq$ 65 Jahre) jeweils mehrfach eine Effektmodifikation. Aus diesem Grund werden in die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Afatinib nur diese beiden Merkmale einbezogen.

2.4.2 Fragestellung 1b: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2

Für die Fragestellung Afatinib versus Gemcitabin bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem ECOG-PS von 2 liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.4.3 Fragestellung 2: mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten

Für die Fragestellung Afatinib versus Erlotinib oder Gefitinib bei mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelten Patienten liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens pro Teilpopulation auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Fragestellung 1a: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS von 0 oder 1

2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.1 präsentierte Datenlage ergab für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 für die folgenden Subgruppenmerkmale Hinweise auf Effektmodifikationen.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 21). In der Gesamtschau wird dann geprüft, ob sich unterschiedliche Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen ergeben.

Tabelle 21: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed

Endpunktkategorie Endpunkt		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität			
Gesamtüberleben (2. Datenschnitt)			
	L858R	HR: 1,30 [0,76; 2,23] medianes Überleben (Monate): 27,17 vs. n.b. p = 0,332	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt.
	Del19	HR: 0,55 [0,36; 0,848] medianes Überleben (Monate): 31,57 vs. 21,13 p = 0,006 Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
	andere	HR: 3,08 [1,04; 9,15] 0,32 [0,11; 0,96] ^c medianes Überleben (Monate): 15,93 vs. n.b. p = 0,034 Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Morbidität			
EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13: Verbesserung / Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik			
Dyspnoe			
Verbes- serung	L858R + Del19	QLQ-C30: RR: 0,59 [0,41; 0,855] 45,6 % vs. 27,1 % p = 0,005 QLQ-LC13: RR: 0,51 [0,34; 0,78] 42,6 % vs. 21,9 % p = 0,002 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome Zusatznutzen, Ausmaß: gering
	andere	QLQ-C30: RR: 2,08 [0,76; 5,88] 21,7 % vs. 45,5 % p = 0,152 QLQ-LC13: RR: 1,75 [0,68; 4,55] 26,1 % vs. 45,5 % p = 0,249	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Dyspnoe			
Zeit bis Verschlechterung	L858R + Del19	QLQ-C30: HR: 0,39 [0,27; 0,56] p < 0,001 QLQ-LC13: HR: 0,55 [0,40; 0,76] p < 0,001 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
	andere	QLQ-C30: HR: 2,84 [0,82; 9,83] p = 0,086 QLQ-LC13: HR: 2,37 [0,96; 5,85] p = 0,055	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten			
Verbesserung	< 65 Jahre	RR: 0,47 [0,31; 0,71] 60,7 % vs. 28,6 % p < 0,001 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
	≥ 65 Jahre	RR: 1,01 [0,68; 1,49] 47,0 % vs. 47,6 % p = 0,947	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis Verschlechterung	< 65 Jahre	HR: 0,40 [0,24; 0,66] p < 0,001 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
	≥ 65 Jahre	HR: 0,86 [0,48; 1,55] p = 0,662 Anhaltspunkt	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen			
Verbesserung		RR: 0,38 [0,19; 0,75] 22,0 % vs. 8,4 % p = 0,005 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Übelkeit und Erbrechen		
Zeit bis Verschlechterung	HR: 0,55 [0,40; 0,74] p < 0,001 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Fatigue		
Verbesserung	RR: 0,71 [0,49; 1,04] 35,3 % vs. 25,2 % p = 0,077	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis Verschlechterung	L858R HR: 0,69 [0,43; 1,11] p = 0,122	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	Del19 HR: 0,55 [0,37; 0,80] p = 0,002 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
	andere HR: 1,56 [0,69; 3,51] p = 0,282	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Haarausfall		
Verbesserung	RR: 0,61 [0,25; 1,47] 9,2 % vs. 5,6 % p = 0,274	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis Verschlechterung	HR: 0,61 [0,46; 0,81] p < 0,001 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Schmerzen (Arm / Schulter)		
Verbesserung	RR: 0,59 [0,37; 0,93] 30,3 % vs. 17,8 % p = 0,022 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome 0,90 < KI ₀ Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis Verschlechterung	HR: 0,94 [0,65; 1,34] p = 0,721	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Schmerzen (Brust)		
Verbesserung	RR: 0,81 [0,59; 1,10] 41,7 % vs. 33,6 % p = 0,171	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis Verschlechterung	HR: 0,65 [0,44; 0,94] p = 0,023 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome 0,90 < KI ₀ Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen		
Verbesserung	RR: 0,83 [0,58; 1,18]; 33,9 % vs. 28,0 % p = 0,292	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis Verschlechterung	HR: 0,82 [0,62; 1,10] p = 0,191	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (andere)		
Verbesserung	RR: 0,96 [0,67; 1,37] 31,9 % vs. 30,6 % p = 0,824	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis Verschlechterung	HR: 1,09 [0,78; 1,52] p = 0,621	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö		
Verbesserung	RR: 2,94 [1,43; 6,25] 0,34 [0,16; 0,70] ^c 5,0 % vs. 15,0 % p = 0,004 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome KI ₀ < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis Verschlechterung	HR: 7,74 [5,15; 11,63] 0,13 [0,09; 0,19] ^c p < 0,001 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome KI ₀ < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mundschmerzen		
Verbesserung	RR: 1,15 [0,52; 2,5] 7,4 % vs. 8,5 % p = 0,733	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis Verschlechterung	HR: 2,47 [1,86; 3,28] 0,40 [0,30; 0,54] ^c p < 0,001 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome KI ₀ < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schluckbeschwerden		
Verbesserung	RR: 1,43 [0,71; 2,94] 7,8 % vs. 11,2 % p = 0,310	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis Verschlechterung	HR: 1,85 [1,31; 2,61] 0,54 [0,38; 0,76] ^c p < 0,001 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome KI ₀ < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schlaflosigkeit		
Verbesserung	RR: 0,82 [0,62; 1,09] 45,9 % vs. 37,7 % p = 0,178	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis Verschlechterung	HR: 1,00 [0,70; 1,43] p = 0,993	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust		
Verbesserung	RR: 0,86 [0,58; 1,27] 29,4 % vs. 25,2 % p = 0,442	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis Verschlechterung	HR: 0,84 [0,62; 1,13] p = 0,241	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung		
Verbesserung	RR: 0,75 [0,50; 1,11] 31,7 % vs. 23,6 % p = 0,144	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis Verschlechterung	HR: 0,73 [0,51; 1,04] p = 0,077	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b	
Bluthusten			
Verbesserung	RR: 0,93 [0,48; 1,82] 11,0 % vs. 10,3 % p = 0,842	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis Verschlechterung	HR: 1,75 [0,89; 3,43] p = 0,101	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt	
Periphere Neuropathie			
Verbesserung	RR: 0,83 [0,40; 1,75] 10,1 % vs. 8,4 % p = 0,630	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis Verschlechterung	HR: 1,24 [0,92; 1,67] p = 0,156	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen, Verbesserung der Lebensqualität / Zeit bis zur Verschlechterung			
Körperliche Funktion			
Verbes- serung	< 65 Jahre	RR: 0,36 [0,17; 0,76] 30,4 % vs. 11,0 % p = 0,007 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
	≥ 65 Jahre	RR: 0,81 [0,30; 2,13] 14,5 % vs. 11,6 % p = 0,662	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	L858R	RR: 0,44 [0,16; 1,20] 22,7 % vs. 10,0 % p = 0,110	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	Del19	RR: 0,33 [0,13; 0,81] 27,1 % vs. 8,9 % p = 0,015 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
	andere	RR: 1,56 [0,42; 5,88] 17,4 % vs. 27,3 % p = 0,502	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b	
Körperliche Funktion			
Zeit bis Verschlechterung	< 65 Jahre	HR: 0,54 [0,37; 0,79] p = 0,001 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
	≥ 65 Jahre	HR: 1,03 [0,65; 1,63] p = 0,900	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	L858R	HR: 0,85 [0,53; 1,36] p = 0,492	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	Del19	HR: 0,49 [0,32; 0,74] p < 0,001 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI _o < 0,75 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
	andere	HR: 1,98 [0,79; 4,94] p = 0,137	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion			
Verbesserung	< 65 Jahre	RR: 0,53 [0,30; 0,92] 35,6 % vs. 18,8 % p = 0,025 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
	≥ 65 Jahre	RR: 1,82 [1,02; 3,23] 0,55 [0,31; 0,98] ^c 20,5 % vs. 37,2 % p = 0,042 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI _o < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Zeit bis Verschlechterung	< 65 Jahre	HR: 0,60 [0,41; 0,87] p = 0,006 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
	≥ 65 Jahre	HR: 1,46 [0,92; 2,31] p = 0,107	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Globaler Gesundheitsstatus			
Verbesserung	RR: 0,79 [0,51; 1,22] 26,1 % vs. 20,6 % p = 0,278	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt	

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Globaler Gesundheitsstatus		
Zeit bis Verschlechterung	HR: 1,01 [0,75; 1,37] p = 0,930	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion		
Verbesserung	RR: 0,93 [0,67; 1,28] 35,3 % vs. 32,7 % p = 0,644	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis Verschlechterung	HR: 0,93 [0,65; 1,32] p = 0,677	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion		
Verbesserung	RR: 0,91 [0,54; 1,54] 17,4 % vs. 15,9 % p = 0,728	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis Verschlechterung	HR: 0,77 [0,57; 1,04] p = 0,086	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion		
Verbesserung	RR: 0,98 [0,68; 1,43] 28,6 % vs. 28,0 % p = 0,920	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis Verschlechterung	HR: 0,97 [0,71; 1,31] p = 0,823	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	28,8 % vs. 22,5 %	größerer / geringerer Schaden nicht belegt ^d
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	14,0 % vs. 15,3 %	größerer / geringerer Schaden nicht belegt ^d
schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)	60,7 % vs. 56,8 %	größerer / geringerer Schaden nicht belegt ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
häufige unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3	Diarrhö: 14,8 % vs. 1,8 % Hautausschlag: 13,1 % vs. 0,0 % Paronychie: 11,4 % vs. 0,0 % Fatigue: 2,2 % vs. 9,9 % Neutropenie: 0,9 % vs. 16,2 % Leukopenie: 0,4 % vs. 8,1 %	größerer / geringerer Schaden nicht belegt ^d
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: Ereignisanteil Afatinib versus Chemotherapie (umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu ermöglichen) d: qualitative Interpretation auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit unerwünschten Ereignissen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-LC 13; EQ-5D: EuroQol-5D; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Die Ergebnisse zeigen, dass für das Merkmal EGFR-Mutation bei den Endpunkten Gesamtüberleben, Dyspnoe, Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung) und körperliche Funktion relevante Effektmodifikationen auftreten. Für das Merkmal Alter liegt eine relevante Effektmodifikation bei den Endpunkten Husten, körperliche Funktion, Rollenfunktion und globaler Gesundheitsstatus vor. In beiden Fällen ergab sich bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen ein jeweils unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene. Sowohl für Patienten mit den EGFR-Mutationen L858R, Del19 und andere sowie für die beiden Altersgruppen sind daher jeweils getrennte Aussagen zum Zusatznutzen notwendig.

Für die Kategorien Alter und EGFR-Mutation werden im folgenden Abschnitt die Aussagen zum Zusatznutzen pro Endpunkt nach Subgruppen tabellarisch zusammengefasst.

2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen wird nachfolgend für die 3 verschiedenen Mutationsstatus separat dargestellt. Die jeweiligen Effektmodifikationen aufgrund des Alters werden in die Tabellen integriert, sofern solche vorliegen. In den Tabellen sind alle Endpunkte dargestellt, für die sich ein Zusatznutzen von Afatinib bei Patienten mit der jeweiligen Mutation ergibt.

EGFR-Mutation Del19

Tabelle 22 zeigt die positiven und negativen Effekte einer Behandlung mit Afatinib versus Cisplatin + Pemetrexed bei Patienten mit der EGFR-Mutation Del19.

Tabelle 22: Effekte von Afatinib für das Subgruppenmerkmal Del19 (Kategorie: EGFR-Mutation)

positive Effekte	negative Effekte
Mortalität: ■ Gesamtüberleben; Hinweis: erheblich	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome (jeweils Anhaltspunkt): ■ Dyspnoe □ Verbesserung; gering □ Zeit bis zur Verschlechterung; beträchtlich ■ Fatigue □ Zeit bis zur Verschlechterung; gering ■ Übelkeit und Erbrechen □ Verbesserung; beträchtlich □ Zeit bis zur Verschlechterung; beträchtlich ■ Haarausfall □ Zeit bis zur Verschlechterung; gering ■ Husten (< 65 Jahre) □ Verbesserung; beträchtlich □ Zeit bis zur Verschlechterung; beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome (jeweils Anhaltspunkt): ■ Diarrhö, □ Verbesserung; beträchtlich □ Zeit bis Verschlechterung; beträchtlich ■ Mundschmerzen □ Zeit bis zur Verschlechterung; beträchtlich ■ Schluckbeschwerden □ Zeit bis zur Verschlechterung; beträchtlich
gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils Anhaltspunkt): ■ Körperliche Funktion (< 65 Jahre) □ Verbesserung; beträchtlich □ Zeit bis zur Verschlechterung; erheblich ■ Rollenfunktion (< 65 Jahre) □ Verbesserung; gering □ Zeit bis zur Verschlechterung; beträchtlich	gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils Anhaltspunkt): ■ Rollenfunktion (≥ 65 Jahre) □ Verbesserung; gering

Für Patienten mit Del19-Mutation gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser Zusatznutzen ist nicht altersabhängig. Hinsichtlich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich für diese Subgruppe mehrheitlich Anhaltspunkte für positive Effekte von Afatinib. Diese sind teilweise altersabhängig. Negative Effekte von Afatinib treten nur vereinzelt auf. In der Zusammenchau der Effekte ergibt sich für die Subgruppe der Patienten mit einer Del19-Mutation ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed.

EGFR-Mutation L858R

Tabelle 23 zeigt die positiven und negativen Effekte einer Behandlung mit Afatinib versus Cisplatin + Pemetrexed bei Patienten mit der EGFR-Mutation L858R.

Tabelle 23: Effekte von Afatinib für das Subgruppenmerkmal L858R (Kategorie: EGFR-Mutation)

positive Effekte	negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome (jeweils Anhaltspunkt): ▪ Dyspnoe ▫ Verbesserung; gering ▫ Zeit bis zur Verschlechterung; beträchtlich ▪ Übelkeit und Erbrechen ▫ Verbesserung; beträchtlich ▫ Zeit bis zur Verschlechterung; beträchtlich ▪ Haarausfall ▫ Zeit bis zur Verschlechterung; gering ▪ Husten (< 65 Jahre) ▫ Verbesserung; beträchtlich ▫ Zeit bis zur Verschlechterung; beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome (jeweils Anhaltspunkt): ▪ Diarrhö, ▫ Verbesserung; beträchtlich ▫ Zeit bis Verschlechterung; beträchtlich ▪ Mundschmerzen ▫ Zeit bis zur Verschlechterung; beträchtlich ▪ Schluckbeschwerden ▫ Zeit bis zur Verschlechterung; beträchtlich
gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils Anhaltspunkt): ▪ Rollenfunktion (< 65 Jahre) ▫ Verbesserung; gering ▫ Zeit bis zur Verschlechterung; beträchtlich	gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils Anhaltspunkt): ▪ Rollenfunktion (≥ 65 Jahre) ▫ Verbesserung; gering

In der Subgruppe der Patienten mit L858R-Mutation finden sich hinsichtlich der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Anhaltspunkte für positive und negative Effekte von Afatinib, wobei positive Effekte überwiegen. Diese Effekte sind teilweise altersabhängig. In der Gesamtschau ergibt sich für Patienten < 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Afatinib. Für Patienten ≥ 65 Jahren gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

Andere EGFR-Mutationen

Tabelle 24 zeigt die positiven und negativen Effekte einer Behandlung mit Afatinib versus Cisplatin + Pemetrexed bei Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als Del19 oder L858R.

Tabelle 24: Effekte von Afatinib für das Subgruppenmerkmal andere (Kategorie: EGFR-Mutation)

positive Effekte	negative Effekte
	Mortalität: ▪ Gesamtüberleben; Hinweis: gering
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome (jeweils Anhaltspunkt): ▪ Übelkeit und Erbrechen ▫ Verbesserung; beträchtlich ▫ Zeit bis zur Verschlechterung; beträchtlich ▪ Haarausfall ▫ Zeit bis zur Verschlechterung; gering ▪ Husten (< 65 Jahre) ▫ Verbesserung; beträchtlich ▫ Zeit bis zur Verschlechterung; beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome (jeweils Anhaltspunkt): ▪ Diarrhö, ▫ Verbesserung; beträchtlich ▫ Zeit bis Verschlechterung; beträchtlich ▪ Mundschmerzen ▫ Zeit bis zur Verschlechterung; beträchtlich ▪ Schluckbeschwerden ▫ Zeit bis zur Verschlechterung; beträchtlich
gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils Anhaltspunkt): ▪ Rollenfunktion (< 65 Jahre) ▫ Verbesserung; gering ▫ Zeit bis zur Verschlechterung; beträchtlich	gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils Anhaltspunkt): ▪ Rollenfunktion (≥ 65 Jahre) ▫ Verbesserung; gering

Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als Del19 oder L858R gibt es einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Afatinib für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser Effekt ist nicht altersabhängig. Hinsichtlich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich Anhaltspunkte für positive und negative Effekte von Afatinib, ohne eindeutige Vor- oder Nachteile von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu zeigen. Die altersabhängigen Effekte beeinflussen in diesem Fall die Gesamtaussage nicht wesentlich, und führen somit nicht zu einer unterschiedlichen Einschätzung des Zusatznutzens für die betrachteten Altersgruppen. Insgesamt ergibt sich für die Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als Del19 oder L828R ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.5.2 Fragestellung 1b: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2

Da der pU für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2 keine relevanten Daten zu Afatinib versus Gemcitabin vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Afatinib für diese Teilpopulation nicht belegt.

2.5.3 Fragestellung 2: mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten

Da der pU für mit mindestens einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten keine Daten zu Afatinib im Vergleich versus Erlotinib oder Gefitinib vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Afatinib für diese Teilpopulation nicht belegt.

2.5.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die Bewertung von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für TKI-naïve erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen ein Zusatznutzen wie in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25: Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapien und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib für TKI-naïve erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Therapielinie	Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte Patienten	ECOG-PS 0-1	Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> Cisplatin + (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)	EGFR-Mutation Del19	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
			EGFR-Mutation L858R, Alter < 65	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
			Alter ≥ 65	Zusatznutzen nicht belegt
		andere ^b EGFR-Mutationen	Hinweis auf geringeren Nutzen	
	ECOG-PS 2	Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> Gemcitabin	Zusatznutzen nicht belegt	
mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten		Erlotinib oder Gefitinib	Zusatznutzen nicht belegt	

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b: nicht L858R, nicht Del19-Mutation

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Die Gesamtbewertung weicht maßgeblich von der des pU ab. Der pU beansprucht für Patienten ohne Vorbehandlung, die einen ECOG-PS von 0 oder 1 haben, insgesamt einen

Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der Vergleichstherapie Cisplatin + Pemetrexed.

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem ECOG-PS von 2 beansprucht der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Für Patienten, die mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelt sind, beansprucht der pU ebenfalls jeweils einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

2.6.1 Fragestellung 1a: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1

LUX-Lung 3

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. BIBW 2992 (afatinib) versus chemotherapy as first line treatment in NSCLC with EGFR mutation: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 05.12.2013 [Zugriff: 10.12.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00949650>.

Boehringer Ingelheim. 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 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 10.12.2013]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005615-18.

Boehringer Ingelheim. 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; study 1200.32; clinical trial report (primary analysis) (revision 1) [unveröffentlicht]. 2013.

Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T 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(27): 3327-3334.

Yang JC, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Mok TS 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(27): 3342-3350.

2.6.2 Fragestellung 1b: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2

Keine relevanten Studien eingeschlossen.

2.6.3 Fragestellung 2: mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten

Keine relevanten Studien eingeschlossen.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA unterscheidet bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen Patienten ohne Vorbehandlung und Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-Vorbehandlung.

Eine Übersicht über die Vergleichstherapien des G-BA und des pU ist in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA und des pU

Therapielinie	zVT des G-BA	zVT des pU
nicht vorbehandelte Patienten	▪ Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1: ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes Patienten mit ECOG-PS 2: ▪ Gemcitabin	Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1: ▪ Cisplatin + Pemetrexed ▪ (Cisplatin + Gemcitabin)^a Patienten mit ECOG-PS 2: ▪ Gemcitabin
mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten	▪ Gefitinib oder Erlotinib	▪ Gefitinib oder Erlotinib (für die Zweitlinientherapie sowie für die Dritt- und Folgelinientherapie)
a: gemäß den Angaben des pU soll ergänzend eine Studie mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin als Vergleichstherapie dargestellt werden (LUX-Lung 6). ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Nicht vorbehandelte Patienten

Für die Teilpopulation der Patienten ohne Vorbehandlung legt der G-BA Gefitinib oder Erlotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Im Falle einer separaten Betrachtung dieser Patientenpopulation nach dem Allgemeinzustand (gemessen am ECOG Performance Status [ECOG-PS]) benennt der G-BA Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 und Gemcitabin für Patienten mit ECOG-PS von 2. Bei dieser Unterteilung ist der Zusatznutzen von Afatinib gegenüber beiden Populationen zu bewerten.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA. Aus den vom G-BA genannten Drittgenerationszytostatika legt er dabei für Patienten mit einem ECOG-PS 0 oder 1 die Kombination von Pemetrexed als Kombinationspartner für Cisplatin als zweckmäßig Vergleichstherapie fest, da Pemetrexed aus seiner Sicht als evidenzbasierter, allgemein anerkannter Therapiestandard in dieser Behandlungssituation anzusehen ist. Unterstützend benennt der pU Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Patienten mit einem ECOG-PS von 2 folgt der pU der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin.

Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten

Für die Teilpopulation der Patienten mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) als Vorbehandlung legt der G-BA Gefitinib oder Erlotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Der pU unterteilt die vom G-BA genannte Teilpopulation in Patienten, die mit einer Chemotherapie (Zweitlinie) vorbehandelt wurden und Patienten, die mit mehreren Chemotherapien (Dritt- und Folgelinien) vorbehandelt wurden. Eine Begründung für diese Unterteilung fehlt. Der pU legt für beide Populationen allerdings dieselbe Vergleichstherapie fest (Gefitinib oder Erlotinib). Diese entspricht der vom G-BA für die gesamte Teilpopulation festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Der pU weist zunächst darauf hin, dass sich aus seiner Sicht entsprechend der Unterteilung nach Vorbehandlung, ECOG-PS und Therapielinie die folgenden 4 Fragestellungen für die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen ergeben:

Nicht vorbehandelte Patienten

- Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1:
Vergleich von Afatinib mit der Kombination aus Cisplatin und Pemetrexed und ergänzend mit der Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin (Fragestellung 1)
- Patienten mit ECOG-PS 2:
Vergleich von Afatinib mit Gemcitabin (Fragestellung 2; wird vom pU im Dossier allerdings nicht adressiert)

Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten

- Vorbehandlung mit einer Chemotherapie:
Vergleich von Afatinib mit Erlotinib oder Gefitinib (Fragestellung 3)
- Vorbehandlung mit mehr als einer Chemotherapie:
Vergleich von Afatinib mit Erlotinib oder Gefitinib (Fragestellung 4; wird vom pU im Dossier allerdings nicht adressiert)

Der pU merkt an, dass für die Fragestellungen 2 und 4 keine Studien mit Afatinib vorliegen bzw. diese noch nicht abgeschlossen sind. Daher sollen im Modul 4 die Fragestellungen 1 und 3 adressiert werden. Der pU sieht jedoch eine Übertragbarkeit der Nutzensaussagen der Anwendungssituationen 1 und 3 auf die anderen Anwendungssituationen auf Basis der besten verfügbaren Evidenz als plausibel an.

Einschlusskriterien

Da der pU aufgrund des Fehlens von Studien lediglich die Fragestellungen 1 und 3 adressiert, sind die Einschlusskriterien dementsprechend auf Beantwortung dieser beiden Fragestellungen ausgerichtet.

Die Einschlusskriterien entsprechen im Hinblick auf die Patientenpopulation und die Intervention der Zulassung von Afatinib. Die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie folgt der Festlegung des G-BA (siehe Abschnitt 2.7.1).

Der pU nennt eine Reihe von Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige der genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz allerdings nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Die Bewertung des pU soll auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien erfolgen. Für den Fall, dass solche für die Fragestellungen nicht vorlagen, sollten Studien der besten verfügbaren Evidenzstufe herangezogen werden. Um den Zulassungsstatus in der Nutzenbewertung adäquat zu berücksichtigen, sollte insbesondere Evidenz herangezogen werden, die im Zulassungsverfahren bewertet wurde. Für Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe sollte eine Prüfung erfolgen, inwieweit diese zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet sind. Wie vom pU dargestellt, ist für die vorliegende Nutzenbewertung eine Prüfung der Eignung zur Ableitung eines Zusatznutzens erforderlich. Diese Prüfung bezieht sich auf alle vorgelegten Studien unabhängig davon, ob diese im Zulassungsverfahren bewertet wurde.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs und Nicht-RCTs. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, randomisierte kontrollierte Studien gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, inklusive des Patientenflussdiagramms) und nicht randomisierte kontrollierte Studien anhand des TREND-Statements darzustellen. Das Vorgehen des pU ist hinreichend beschrieben.

Patientencharakteristika

Der pU beschreibt, die Charakterisierung des Patientenkollektivs anhand der Kriterien Alter, Geschlecht, Ethnie, Rauchverhalten, Erkrankungsstadium, EGFR-Mutation ECOG-PS und Vorhandensein von Hirnmetastasen vorzunehmen. Diese sind für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs ausreichend. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden ergänzend die Kriterien Anzahl der Therapieabbrecher und Anzahl der Patienten mit Adenokarzinom aufgenommen.

Endpunkte

Als patientenrelevante Endpunkte führt der pU Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechraten, tumorbedingte Symptomatik und therapieassoziierte Symptomatik), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen auf. Er beschreibt, warum diese aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Der pU gibt an, dass die Voraussetzung für eine metaanalytische Zusammenfassung von Einzelstudien (klinische Homogenität) in der Nutzenbewertung nicht gegeben war. Der pU verzichtet daher auf eine detaillierte Beschreibung der Methodik.

Sensitivitätsanalysen

Angaben zu den Sensitivitätsanalysen befinden sich in Abschnitt 4.2.5.4. Der pU gibt an, die in den Studienberichten referenzierten Sensitivitätsanalysen darzustellen. Weitere Angaben fehlen. Im Studienbericht werden zu Gesamtmortalität verschiedene Sensitivitätsanalysen erwähnt, die die Folgetherapien berücksichtigen sollen. Diese Sensitivitätsanalysen werden vom pU in Modul 4 nicht dargestellt. Es sei jedoch angemerkt, dass diese Analysen als Analysen von Effektmodifikatoren zu betrachten sind. Diese Aussagen lassen sich nicht interpretieren, da die Faktoren nicht zur Baseline sondern im Studienverlauf erhoben wurden.

Der pU stellt für die Studie LUX-Lung 3 verschiedene Analysen für die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand einer weiteren Operationalisierung der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) dar, die er als Sensitivitätsanalysen bezeichnet. Diese entsprechen allerdings den im Studienbericht dargestellten primären Analysen und werden in der vorliegenden Nutzenbewertung als weitere Operationalisierung für die Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität angesehen. Eine weitere Kommentierung erfolgt daher nicht (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3).

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Für alle Endpunkte wurden folgende Subgruppenanalysen dargestellt: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 vs. 1), Geschlecht, Alter zu Studienbeginn (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), Ethnie (asiatisch vs. nicht-asiatisch), sowie zwei Kategorisierungen der EGFR-Mutationen: L858R vs. Del19 vs. andere, und häufige (Del19 oder L858R) vs. seltene (andere) EGFR-Mutationen. Die Subgruppenmerkmale Ethnie und EGFR-Mutation (L858R vs. Del19 vs. andere) waren Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung.

Der pU bewertet variierende Effekte zwischen Subgruppen mit Interaktionstests, wobei ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ als Hinweis auf eine Interaktion gewertet wurde, ein p-Wert $< 0,05$ als Beleg für eine Interaktion.

Subgruppenanalysen zu Endpunkten der Morbidität oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind in der vorliegenden Nutzenbewertung gesondert zu betrachten. Hier ist jeder

Endpunkt (d. h. jede Skala der EORTC-Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13) zweifach operationalisiert: als Rate der Patienten, die sich im Mittel über den Beobachtungszeitraum um mindestens 10 Punkte verbessern und als Zeit bis zur Verschlechterung. Der pU führt für beide Endpunkte die gleichen Subgruppenanalysen durch. Die eröffnet die Möglichkeit, dass bezüglich eines Endpunkts für eine Operationalisierung ein Hinweis ($p < 0,2$) auf oder ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Interaktion vorliegt, für die andere jedoch nicht bzw. etwa ein Hinweis statt eines Belegs. Um mit höherer Sicherheit Aussagen bezüglich einzelner Endpunkte treffen zu können, die beide Operationalisierungen einbeziehen, und um das hohe Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte zu berücksichtigen, werden Subgruppenergebnisse nur unter folgender Bedingung dargestellt: Von den p-Werten der beiden Interaktionstests (für die Operationalisierungen „Verbesserung der Symptomatik“ und „Zeit bis Verschlechterung“) wird gefordert, dass ein p-Wert $p < 0,05$ und der zweite p-Wert $p < 0,2$ ist. In diesem Fall wird insgesamt ein Hinweis auf Interaktion abgeleitet. Ein Vorliegen eines Belegs in jeder der beiden Operationalisierungen wurde insgesamt als Beleg für eine Interaktion angesehen.

Die Subgruppenanalysen für Nebenwirkungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt. Das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte lässt aufgrund drastisch unterschiedlicher Beobachtungszeiträume zwischen den Therapiearmen (die medianen Behandlungszeiten betragen 336 Tage im Afatinib-Arm und 105 Tage im Cisplatin + Pemetrexed-Arm) auf Ebene der Gesamtpopulation nur qualitative Aussagen zu. Überdies können unterschiedliche Beobachtungszeiträume zwischen den Subgruppen nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Indirekte Vergleiche

Der pU hat keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studien zum direkten Vergleich

Studienliste des pU

Der pU listet in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1 des Dossiers 3 von ihm durchgeführte RCTs auf. Eine Prüfung der Vollständigkeit dieser Studienliste ergab, dass mit LUX-Lung 8 (NCT01523587, [7]) eine weitere RCT möglicherweise im Anwendungsgebiet von Afatinib

durchgeführt wird, die der pU in seiner Studienliste aber nicht nennt. Die Studie schließt erwachsene NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom ein, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben; Vergleichstherapie ist Erlotinib. Es ist unklar, ob in dieser Studie Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen eingeschlossen wurden. Laut Eintrag bei www.clinicaltrials.gov soll die Datenerhebung für den primären Endpunkt im Oktober 2013 beendet sein; für den Studienabschluss ist November 2015 angegeben. Da noch keine Ergebnisse verfügbar sind, ist die Studie für die aktuelle Nutzenbewertung nicht relevant. Aus den weiteren vom pU vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Afatinib war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Der pU hat zu Recht auf die Durchführung einer bibliografischen Recherche verzichtet.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Recherche(n) des pU zum direkten Vergleich sind geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Trotzdem wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Afatinib identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen deskriptiven Vergleich hat der pU separate Recherchen zu Erlotinib und Gefitinib durchgeführt.

Studienliste des pU

Der pU nennt in Abschnitt 4.3.2.3.1 des Dossiers (Weitere Untersuchungen) 3 einarmige Studien mit Afatinib. Diese sollen nach Angaben des pU – aufgrund fehlender Evidenz aus RCT – zur Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib für die Teilpopulation der Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Fragestellung 3 des pU) herangezogen werden. Die

Relevanz dieser Untersuchungen für die vorliegende Nutzenbewertung wird in Abschnitt 2.7.2.3.2 kommentiert.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU hat die laut Dossiervorlagen geforderten Recherchen in bibliografischen Datenbanken zu Erlotinib und Gefitinib für einen deskriptiven Vergleich durchgeführt.

Die Recherchen des pU sind nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, EMBASE sowie der Cochrane Library in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat in allen Datenbanken die Suche durch die AND-Verknüpfung des Ergebnisses mit einem Suchblock zu „epidermal growth factor receptor“ (z. B. MEDLINE-Suchstrategie, Modul 4, Anhang 4-A, Suchzeile 10) stark eingeschränkt. Die Publikation Maruyama 2008 [8] der vom pU als relevant bewerteten Studie V-15-32 wird dadurch beispielsweise nicht durch die bibliografische Literaturrecherche, sondern lediglich über die Studienregistersuche identifiziert.

Studienregister

Zur Identifizierung relevanter Studien zu Afatinib für den deskriptiven Vergleich hat der pU an dieser Stelle im Dossier das Ergebnis seiner Suche in Studienregistern für den direkten Vergleich aufgeführt.

Der pU führte die geforderten Suchen in Studienregistern zu Erlotinib und Gefitinib für den deskriptiven Vergleich durch.

Die Suchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die bibliografische Literaturrecherche des pU zum deskriptiven Vergleich ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum deskriptiven Vergleich ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der vom pU vorgelegte Vergleich nicht relevant war (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1.4, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Nicht vorbehandelte Patienten

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten enthält 2 randomisierte kontrollierte Zulassungsstudien zum Vergleich von Afatinib mit Cisplatin + Pemetrexed (LUX-Lung 3 [9-11]) bzw. von Afatinib mit Cisplatin + Gemcitabin (LUX-Lung 6 [12]). Eingeschlossen waren jeweils Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1. Relevante Studien mit Patienten mit ECOG-PS 2 legt der pU nicht vor. 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 (siehe Abschnitt 2.7.2.8.2).

Für die Studie LUX-Lung 3 wird der Einschätzung des pU zur Relevanz gefolgt. Einzelne Aspekte zum Studiendesign und der eingeschlossenen Studienpopulation werden in Abschnitt 2.7.2.4.1 kommentiert.

Die vom pU ergänzend herangezogene Studie LUX-Lung 6 zum Vergleich von Afatinib mit einer kombinierten Therapie aus Cisplatin und Gemcitabin wird in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen. In dieser Studie wurde Cisplatin in einer Dosierung von 75 mg/m² und Gemcitabin in einer Dosierung von 1000 mg/m² verabreicht. Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die zulassungskonforme Dosierung von Gemcitabin jedoch 1250 mg/m² Körperoberfläche in der Kombinationstherapie mit Cisplatin bei NSCLC. Die Patienten wurden folglich im Sinne einer Unterdosierung außerhalb der für Deutschland empfohlenen Dosierung behandelt.

Der pU argumentiert, dass die Studie LUX-Lung 6 in Asien durchgeführt wurde und die eingesetzten Dosierungen dem in China aktuell verwendeten und von chinesischen Experten empfohlenen Therapieschema entspreche. Für die frühe Nutzenbewertung in Deutschland ist jedoch nicht die chinesische, sondern die deutsche bzw. europäische Zulassung entscheidend.

Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten

Der pU identifiziert keine direkt vergleichenden Studien, in denen Afatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gefitinib, Erlotinib) bei Chemotherapie-vorbehandelten Patienten verglichen wird. Er beabsichtigt daher, die Bewertung des Zusatznutzens auf Grundlage eines deskriptiven Vergleichs von Afatinib mit Erlotinib oder Gefitinib vorzunehmen.

Hierzu schließt der pU die einarmige Studie LUX-Lung 2 mit Afatinib [13,14] ein. Seine Recherche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergab 3 Studien mit Erlotinib und 8 Studien mit Gefitinib. Der pU bezieht jedoch keine der identifizierten Erlotinib- bzw. Gefitinib-Studien in seine Nutzenbewertung ein. Er begründet dies damit, dass die Studien keine Patientencharakteristika für die relevante Patientenpopulation (aktivierende EGFR-Mutationen, Zweitlinientherapie) enthalten. Die in den Studien teilweise durchgeführten Subgruppenanalysen für die interessierende Patientenpopulation umfassten nach Angaben des pU nur sehr geringe Patientenzahlen. Eine valide Ergebnisberichterstattung ist aus Sicht des pU auf dieser Basis nicht möglich. Daher betrachtet er für die Nutzenbewertung nur die Ergebnisse der einarmigen Studie LUX-Lung 2.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sind Aussagen zum Zusatznutzen allenfalls beim Vorliegen dramatischer Effekte hinsichtlich patienten-relevanter Endpunkte möglich [6]. Um einen dramatischen Effekt abzuleiten, sind neben der grundsätzlichen Eignung der Studien zu Afatinib außerdem hinreichende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich dieser Endpunkte notwendig, die eine Abschätzung der Größe des Effektes erlauben. Diese legt der pU nicht vor. Schließlich muss der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf systematischer Verzerrung beruht. Aussagen zum Zusatznutzen von Afatinib sind auf Grundlage der Studie LUX-Lung 2 daher nicht möglich.

Darüber hinaus erhielten nur 68 der insgesamt 129 Patienten Afatinib in der Zweitlinientherapie. Von diesen erhielten 61 Patienten eine Startdosis von 50 mg Afatinib und lediglich 7 Patienten die zulassungskonforme Startdosis von 40 mg. Eine Dosiserhöhung auf 50 mg/Tag ist gemäß Fachinformation von Afatinib frühestens nach 3 Wochen möglich. Somit würde die infrage kommende Population dieser Studie 7 von 129 (ca. 5 %) Patienten umfassen.

Da die Studie LUX-Lung 2 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist, wird die Argumentation des pU zur Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie auf Patienten mit Dritt- oder Folgetherapien nicht weiter kommentiert.

Zusammenfassung

Für die Therapiesituation ohne Vorbehandlung wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Studie LUX-Lung 3 eingeschlossen (Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1). Die vom pU ebenfalls eingeschlossene Studie LUX-Lung 6 ist aufgrund des nicht zulassungskonformen Dosierungsschemas der Vergleichstherapie Cisplatin + Gemcitabin für die Nutzenbewertung nicht relevant. Für Patienten mit ECOG 2 legt der pU keine relevanten Daten vor. Die Ausführungen des pU zur Übertragbarkeit der Ergebnisse von Patienten mit ECOG 0 oder 1 auf Patienten mit ECOG 2 sind nicht ausreichend, um die Übertragbarkeit als hinreichend plausibel oder gar als nachgewiesen anzusehen.

Für die Therapiesituation der mit mindestens einer Chemotherapie vorbehandelten Patienten liegt keine relevante Studie vor. Die vom pU herangezogene einarmige Studie LUX-Lung 2

ist aufgrund fehlender Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant für die Nutzenbewertung. Da der pU keine weitere Studie zu Afatinib in Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib oder Gefitinib bei EGFR-TKI-naiven, erwachsenen NSCLC-Patienten mit EGFR-aktivierenden Mutationen in der Zweitlinien- oder Folgetherapie nicht belegt.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Studiendesign

Relevant für die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib ist einzig die Studie LUX-Lung 3. Die Angaben des pU zum Studiendesign sind insgesamt nachvollziehbar. Eine ausführliche Erläuterung des Designs ist Abschnitt 2.3.1.2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Die Studie LUX-Lung 3 war zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers noch nicht abgeschlossen. Die im Studienbericht und in Modul 4 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den ersten Datenschnitt vom Februar 2012 (Interimsanalyse). Für das Gesamtüberleben stellt der pU zusätzlich die Ergebnisse eines zweiten Datenschnitts vom Januar 2013 dar, der nach Angaben des pU auf Anforderung der Zulassungsbehörden für die Daten zum Gesamtüberleben gefordert wurde.

Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Population

In die Studie LUX-Lung 3 wurden EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom der Lunge (Stadium IIIB oder IV) und aktivierenden EGFR-Mutationen eingeschlossen.

Es ist anzumerken, dass sich die Zulassung von Afatinib auf alle Formen des NSCLC mit EGFR-aktivierenden Mutationen bezieht [3]. In der Studie LUX-Lung 3 wird jedoch speziell die Patientenpopulation mit der histologischen Ausprägung des Adenokarzinoms untersucht. Für Patienten mit anderen histologischen Formen des NSCLC können auf Grundlage der LUX-Lung 3 somit keine Aussagen zum Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden. Der pU bezieht sich in Modul 3 jedoch auf Daten der Spanish Lung Cancer Group sowie auf eine Kohortenstudie aus Deutschland [15,16]. Aus diesen leitet er ab, dass es sich bei über 80 % der für EGFR-Mutationen positiven Tumore um Adenokarzinome der Lunge handelt. Eine Reihe weiterer Veröffentlichungen bestätigen diese Einschätzung [17-19], wobei etwa Kosaka (2004) und

Shigematsu (2005) noch weiter gehen und EGFR-Mutationen fast ausschließlich auf Adenokarzinome beschränkt sehen. Da aktivierende EGFR-Mutationen zum weitaus überwiegenden Teil bei Patienten mit Adenokarzinomen nachgewiesen werden, kann diesbezüglich von einer weitgehenden Übereinstimmung mit der Zulassungspopulation ausgegangen werden. [17-19].

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-G) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befindet sich in Modul 4 (Anhang 4-F).

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Studie LUX-Lung 3 als niedrig. Diese Einschätzung wurde trotz der fehlenden Verblindung der Studie getroffen. Der Einschätzung des pU eines niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird gefolgt. Die fehlende Verblindung wird in der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial für einzelne Endpunkte wird im Folgenden nur für die in Abschnitt 2.7.2.4.3 als für die Nutzenbewertung relevant angesehenen Endpunkte diskutiert.

Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird vom pU als hoch verzerrt angegeben, da die Patienten nach Ende der Chemotherapie bzw. in beiden Behandlungsarmen nach Abbruch der Behandlung wechseln konnten. Im Afatinib-Arm erhielten 74% mindestens eine Folgetherapie, wobei 34 % eine EGFR-TKI-Behandlung erhielten. Im Cisplatin + Pemetrexed-Arm erhielten 86 % mindestens eine Folgetherapie, wobei 70 % eine EGFR-TKI-Behandlung bekamen. Da der Anteil an Patienten mit einer EGFR-TKI-Behandlung im Cisplatin + Pemetrexed-Arm höher war, schließt der pU eine Überschätzung des Behandlungseffektes in diesem Arm nicht aus und geht daher von einer Verzerrung zuungunsten von Afatinib aus. Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt, da die Folgetherapien als Teil einer Therapiestrategie für die Behandlung der Patienten zu sehen sind. Daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig angesehen.

Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Endpunkte aus den Symptom- und Funktionsskalen der Fragebögen EORTC-QLQ C30 und LC13 stuft der pU jeweils als hoch verzerrt ein; dies begründet der pU mit der fehlenden Verblindung der Endpunkterheber. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Darüber hinaus ist zu beachten, dass die Behandlungsdauern in beiden Behandlungsgruppen unterschiedlich war (Afatinib: bis Progression; Chemotherapie: maximal 6 Zyklen zu 21 Tagen). Dies führte

möglicherweise zu unterschiedlich langen Beobachtungszeiten, da die Erhebung der Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils nur bis zur Progression bzw. bis zum Start einer Folgetherapie erfolgte.

Schadensendpunkte

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Schadensendpunkte als hoch, da die Erhebung unverblindet erfolgte und die Beobachtungszeiten unterschiedlich waren. Der Einstufung des Verzerrungspotenzials als hoch wird gefolgt.

In die Analyse der UE gingen alle Ereignisse unter Behandlung ein, wobei Ereignisse innerhalb von 28 Tagen nach Ende der Behandlung auch zu den Ereignissen unter Behandlung gezählt wurden. Die medianen Behandlungszeiten werden mit 336 Tagen im Afatinib-Arm und 105 Tagen im Cisplatin + Pemetrexed-Arm angegeben, bedingt dadurch, dass die Einnahme von Afatinib täglich bis zur Krankheitsprogression oder nicht tolerierbaren Unverträglichkeit erfolge, während die Chemotherapie nach spätestens 6 Zyklen mit jeweils 21 Tagen beendet war. Daraus lassen sich mediane Erhebungszeiten von $336 + 28 = 364$ Tagen im Afatinib-Arm und $105 + 28 = 133$ Tagen im Cisplatin + Pemetrexed-Arm schätzen. Die medianen Erhebungszeiten im Vergleichsarm betragen also nur 37 % der medianen Erhebungszeiten im Afatinib-Arm. Aufgrund dieses drastischen Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden die Ergebnisse der Schadensendpunkte nur qualitativ interpretiert.

In der Regel sind bei Ereignisdaten mit variablen Beobachtungszeiten Effektmaße, die mithilfe adäquater Verfahren für Überlebenszeiten geschätzt wurden, anzuwenden. Diese wurden vom pU nicht vorgelegt. Die Erhebungszeiten sind in der vorliegenden LUX-Lung-3-Studie jedoch so drastisch unterschiedlich, dass eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse solcher Verfahren kaum gegeben wäre. Auch die Berechnung von Inzidenzdichteverhältnissen erscheint nicht angemessen. Über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzte relative Risiken stellen keine adäquate Auswertung dar, finden aber eingeschränkte Berücksichtigung in der Nutzenbewertung. Im Falle von statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten von Afatinib kann aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung zuungunsten von Afatinib eine Aussage dahingehend abgeleitet werden, dass ein größerer Schaden von Afatinib ausgeschlossen ist und darüber hinaus sogar ein geringerer Schaden von Afatinib vorliegt. Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheit ist die Größe des Effekts nicht quantifizierbar.

Vergleich der Erhebungszeiten der Schadensendpunkte und der Symptom- und Funktionsskalen der Fragebögen EORTC-QLQ C30 und LC13

Während die Schadensendpunkte bis 28 Tage nach der Behandlung erhoben werden, werden die Symptom- und Lebensqualitätsdaten bis zur Progression bzw. bis zum Beginn einer Folgetherapie beobachtet. Da die Dauer der Vergleichstherapie auf maximal 6 Zyklen zu 21 Tagen begrenzt war, kann dies im Chemotherapie-Arm zu einem vergleichsweise längeren Beobachtungszeitraum nach Absetzen der Therapie führen. Daher ist das Verhältnis der

medianen Erhebungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen möglicherweise moderater als für die Schadensendpunkte.

Verzerrungspotenzial und Ableitung der Beleglage der Analysen zu Subgruppen und Effektmodifikatoren

Zu der oben beschriebenen potenziellen Verzerrung durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten der Behandlungsgruppen kommt für Betrachtungen der Subgruppen hinzu, dass sich auch die Subgruppen in ihren Beobachtungszeiten unterscheiden können. Dadurch kann es zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den Subgruppen kommen. Alleine durch diese Verzerrung können aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren.

Endpunkte aus den Symptom- und Funktionsskalen der Fragebögen EORTC-QLQ C30 und LC13

Die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen werden für Endpunkte der Morbidität oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur unter folgender Bedingung dargestellt. Von den p-Werten der beiden Interaktionstests (für die Operationalisierungen Verbesserung und Zeit bis Verschlechterung der Symptomatik) wird gefordert, dass ein p-Wert $p < 0,05$ und der zweite p-Wert $p < 0,2$ ist. Liegt beides vor, wird ein Hinweis auf Interaktion abgeleitet.

Bei der Ableitung aus den Subgruppenanalysen zu den Endpunkten aus der Symptom- und Funktionsskalen der Fragebögen EORTC-QLQ C30 und LC13 sind folgende Aspekte zu beachten: Wenn ein statistisch signifikantes Ergebnis in der Gesamtpopulation und lediglich Hinweise auf eine Effektmodifikation vorliegen, ist das bei der Interpretation der Ergebnisse für die Subgruppen zu berücksichtigen. Beim Fehlen eines statistisch signifikanten Effekts in einer Subgruppe ergibt sich eine erhöhte Unsicherheit. Aus der Studie LUX-Lung 3 können für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bereits auf Ebene der Gesamtpopulation grundsätzlich nur Anhaltspunkte abgeleitet werden (siehe auch Abschnitt 2.7.2.8.1). Daher führt die zusätzliche Unsicherheit aus der Subgruppenanalyse in diesen Fällen dazu, dass ein Zusatznutzen bzw. ein geringerer Nutzen für diese Subgruppe nicht belegt ist.

Schadensendpunkte

Wegen der drastisch unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Therapiearmen für die Schadensendpunkte werden die Ergebnisse für die Interaktionstests nicht bewertet.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtmortalität wird für alle in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

- Für die Subgruppenanalysen zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Operationalisierungen „Verbesserung“ und „Zeit bis zur Verschlechterung“ gemeinsam betrachtet.
- Für die Endpunkte zum Schaden werden die vom pU dargestellten Inzidenzdichten nicht berücksichtigt. Die über naive Proportionen geschätzten relativen Risiken werden aufgrund der drastisch unterschiedlichen Beobachtungsdauern nur qualitativ interpretiert. Die Subgruppenanalysen werden aus diesem Grund nicht berücksichtigt.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in den Abschnitten 2.7.2.1 und 2.7.2.2 bereits beschrieben, wurden alle vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, ob ein Endpunkt bzw. eine Operationalisierung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht.

Nutzenendpunkte

- **Gesamtüberleben:** eingeschlossen
- **progressionsfreies Überleben:** nicht eingeschlossen

Der pU diskutiert die Patientenrelevanz von PFS im Hinblick auf 3 größere Punkte. Diese sind: der Zusammenhang zwischen der Verlängerung des PFS und dem Hinauszögern der Symptomatik, die Sicht der Zulassungsbehörden und die Interpretierbarkeit des Endpunkts Gesamtüberleben im Vergleich zu PFS. Nachfolgend werden die Argumente des pU erläutert; dabei wird beschrieben, warum das PFS für die Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen wird.

Der pU weist darauf hin, dass die Verlängerung des PFS insbesondere für Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom von Bedeutung sei, bei denen eine stark ausgeprägte Krankheitssymptomatik sowie auch psychosoziale Belastungen vorliegen. Er verweist auf verschiedene Untersuchungen, in denen eine Korrelation zwischen PFS und der Zeit bis zur Symptomverschlechterung gezeigt worden sei [20-22]. Auch könne die Größe des Tumors einen Einfluss auf die Symptomatik sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausüben [20]. Der pU erkennt an, dass beide Parameter (Symptomatik und Lebensqualität) mit validierten Messinstrumenten erhoben werden können. Aus seiner Sicht weisen diese aber prinzipiell ein höheres Verzerrungspotenzial als das PFS auf, da das PFS auch in unverblindeten Studien objektiv gemessen und durch einen unabhängigen Reviewer verblindet erhoben werden kann. Durch die bildgebende Erhebung werde zudem versucht,

dem symptomatischen Progress zuvorzukommen und rechtzeitig einen Therapiewechsel vorzunehmen.

Es ist nachvollziehbar, dass eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und die damit verbundene Behandlung für Patienten relevant sind. Diese Feststellung begründet jedoch nicht, dass ein Parameter, der zur Messung einer Progression und zur Therapiesteuerung eingesetzt wird, per se geeignet ist, einen patientenrelevanten Therapieeffekt eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beschreiben.

In der Studie LUX-Lung 3 wurde das PFS als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod definiert. Die Krankheitsprogression wurde dabei ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erhoben (RECIST, Version 1.1). Der Endpunkt wurde somit nicht über eine vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik erfasst. Um anhand der Ergebnisse zum PFS konkrete Aussagen zu den vom pU genannten – mit dem Fortschreiten der Erkrankung einhergehenden – Endpunkten zu treffen (Symptome, Lebensqualität, psychische Belastungen), müsste vorausgesetzt sein, dass das PFS ein validierter Surrogatparameter für diese Endpunkte ist. Entsprechende Nachweise werden in den vom pU zitierten Veröffentlichungen [20-22] nicht vorgebracht und auch nicht vom pU vorgelegt. Darüber hinaus sind diese Endpunkte selbst direkt messbar und wurden in der Studie LUX-Lung 3 auch erhoben. So wurde z. B. die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Morbidität (Symptomatik) mithilfe des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-C30 erfasst und die Ergebnisse im Dossier präsentiert.

Darüber hinaus merkt der pU an, dass das PFS von der europäischen Zulassungsbehörde als eigenständiger und patientenrelevanter Endpunkt anerkannt wird.

Es ist richtig, dass die EMA in ihrem Leitfaden in Erwägung zieht, dass der Endpunkt PFS einen Nutzen für Patientinnen und Patienten haben kann. Allerdings diskutiert die EMA die Möglichkeit, das PFS als primären Endpunkt in der Studie zu erheben, stets im Zusammenhang mit den Anforderungen an die Zulassung (Nachweis klinischer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit) und akzeptiert das PFS nicht uneingeschränkt [23]. Dies bedingt nicht zwangsläufig, dass dieser Parameter zur Beschreibung eines patientenrelevanten Therapieeffekts eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden kann. Die EMA betont außerdem – ungeachtet der Möglichkeit, das PFS in Zulassungsstudien als Endpunkt zu definieren –, dass das Gesamtüberleben methodisch und klinisch insgesamt der überzeugendere Endpunkt ist [23].

Des Weiteren begründet der pU die Relevanz von PFS mit der aus seiner Sicht schwierigen Interpretierbarkeit der Daten zum Gesamtüberleben in onkologischen Studien. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben werden – anders als das PFS – in vielen Fällen durch Cross-over-Möglichkeiten und notwendige Folgetherapien verwässert. Zudem sei bei Studien mit PFS als Endpunkt eine geringere Anzahl an Studienpatienten und eine kürzere Nachbeobachtungszeit notwendig. Im Hinblick auf die zunehmend verbesserte Überlebensdauer von NSCLC-

Patienten und die dadurch entstehenden langen Nachbeobachtungszeiten weist der pU auch auf eine mögliche verzögerte Zulassung mit entsprechend verzögertem Zugang der Allgemeinheit zu dem Arzneimittel hin.

Es ist nicht auszuschließen, dass die Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben in onkologischen Studien aufgrund einer frühen Cross-over-Möglichkeit oder von Folgetherapien methodische Schwierigkeiten aufwerfen kann, die bei der Betrachtung des PFS nicht bestehen würden. Dies allein kann jedoch nicht als Begründung dafür dienen, die Aussagen zum Zusatznutzen anstatt auf patientenrelevante Endpunkte auf Endpunkte zu stützen, die nicht patientenrelevant sind. Auch der Zeitpunkt der Zulassung oder des Marktzugangs ist kein Argument für die Patientenrelevanz eines Endpunkts. In den vom pU referenzierten Veröffentlichungen finden sich keine validen Aussagen hinsichtlich eines patientenrelevanten Nutzens von PFS bzw. der Eignung des PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben [24-29].

PFS wird in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen.

▪ **objektive Ansprechrates:** nicht eingeschlossen

Das Tumoransprechen wurde in der eingeschlossenen Studie Lux-Lung 3 als vollständiges oder partielles Ansprechen operationalisiert und – analog PFS – mithilfe bildgebender Verfahren auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt.

Der pU sieht den Endpunkt Tumoransprechen als patientenrelevant im Sinne einer Verbesserung der Symptome an. Er weist dabei auf die Publikation Cella 2005 [30] hin, in der seiner Ansicht nach bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC eine Korrelation zwischen der Verbesserung der Symptome und der objektiven Tumorantwort gezeigt wurde.

Das Tumoransprechen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich als Surrogatparameter unklarer Validität eingestuft. Die vom pU zitierte Arbeit von Cella 2005 [30] ist nicht geeignet, die Validität des Endpunkts als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt nachzuweisen, da der dort durchgeführte Therapievergleich (Gefitinib 250 mg/d vs. 500 mg/d) nicht angemessen ist und keine angemessene Methodik benutzt wurde. Die Auswertung dieses Endpunkts geht nicht in die vorliegende Bewertung ein.

▪ **Morbidität**

Der krebsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) und sein lungenkrebspezifisches Ergänzungsmodul EORTC QLQ-LC13 werden für die Darstellung der Symptomatik der Erkrankung herangezogen, weiterhin die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zur Darstellung der Lebensqualität. Beide Instrumente sind validiert [31-35].

- Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13: eingeschlossen

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität, 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus) bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome [36]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Dieser Fragebogen erhebt damit sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Der pU ordnet richtigerweise die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diesem Vorgehen wird gefolgt, jedoch wird für die Nutzenbewertung auf die im Dossier getroffene Unterscheidung zwischen krankheits- und therapiebezogenen Symptomen verzichtet. Der pU wählt dieses Vorgehen, um Doppelzählungen von therapieassoziierten Symptomen zu vermeiden, die auch als UE erfasst werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist dies nicht relevant, da aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen nur qualitative Aussagen möglich sind.

Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-LC13 zur Erhebung spezifischer Symptomatik bei Patienten mit Lungenkrebs in der Studie angewendet [35]. Das Instrument bildet die Symptome Atemnot, Schmerz, Husten, Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie, Haarausfall und Bluthusten ab. Der pU ordnet dieses Instrument der Morbidität zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Allerdings wertet der pU zusätzlich die präspezifizierte Skala Lungenkrebs-symptomatik aus. Diese stellt eine kombinierte Skala aus den Symptomen Husten, Bluthusten, Dyspnoe und Schmerz dar (Fragen 1 bis 5 und 10 bis 11 des Fragebogens). Da die Ergebnisse dieser Skala jedoch keinen generellen Zusatznutzen bezüglich der Symptomatik beschreiben, sondern ausschließlich bezogen auf die eingeschlossenen Symptome, wird diese Skala nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, zumal Auswertungen für die Einzelkomponenten vorliegen. Diese Skala stellt zudem keine validierte Skala nach Vorgabe der EORTC dar [36].

Der pU operationalisiert die Analysen der Morbiditäts- und Lebensqualitätsskalen der EORTC-Fragebögen jeweils vierfach:

- a) Anteil der Patienten, die eine durchschnittliche Verbesserung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert über alle Zeitpunkte erreicht haben, zu denen sie den Fragebogen ausgefüllt haben (Responderanalyse),
- b) Anteil der Patienten, die irgendwann eine Verbesserung des Scores um 10 Punkte erreicht haben (im Studienprotokoll präspezifizierte Responderanalyse),

- c) Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert,
- d) Ausgangswerte, mittlerer Wert bis zur medianen Follow-up-Zeit sowie die Mittelwertdifferenzen (Veränderung der Symptomatik).

Der pU stellt zu allen Operationalisierungen die Ergebnisse dar. Er weist jedoch explizit darauf hin, dass er für die Ableitung des Zusatznutzens lediglich die Operationalisierungen a) und c) heranzieht. Die Operationalisierung a) verwendet der pU, da die klinische Relevanz berücksichtigt wird und diese Operationalisierung im Gegensatz zur Operationalisierung b) den zeitlichen Verlauf berücksichtigt. Die Operationalisierung b) wird vom pU lediglich berichtet, weil diese präspezifiziert war. Die Operationalisierung c) wird vom pU berücksichtigt, da die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung einen zusätzlichen Aspekt der Symptomatik aufgreift. Die Operationalisierung d) veranschaulicht aus Sicht des pU die Ausgangswerte der Patienten, berücksichtigt jedoch nicht die klinische Relevanz.

Dem Einschluss der Operationalisierungen a) und c) in die Nutzenbewertung wird gefolgt. Die Operationalisierung b) wird nicht eingeschlossen, da ein einmaliges Erreichen der minimal important difference im Beobachtungsverlauf mit einer geringeren Aussagekraft verbunden ist als eine mittlere Verbesserung über die gesamte Beobachtungsdauer wie mittels der Operationalisierung a) beschrieben. Operationalisierung d) wird nicht eingeschlossen, da durch die Berechnung der Mittelwerte bis zur medianen Follow-up-Zeit die Hälfte der Follow-up-Daten für die Auswertung nicht mehr nutzbar ist.

▪ **gesundheitsbezogene Lebensqualität**

- gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30: eingeschlossen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des Fragebogens EQ-5D: nicht eingeschlossen

Wie bereits für den Endpunkt Morbidität beschrieben, erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion). Analog zur Morbidität stellt der pU die Ergebnisse zu den beschriebenen Operationalisierungen a) bis d) dar. Den Angaben im Abschnitt zur Beschreibung des Zusatznutzens ist jedoch zu entnehmen, dass der pU den Zusatznutzen auch für diesen Endpunkt lediglich auf Basis der Operationalisierungen a) und c) ableitet, er weist jedoch nicht explizit darauf hin.

Der pU zieht zudem den Fragebogen EQ-5D in seine Nutzenbewertung ein. Dieser misst 5 Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands (Utility Score) und enthält zusätzlich eine visuelle Analogskala zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands (VAS). Der pU

legt zu beiden Komponenten Auswertungen vor. Für den Utility Score wertet der pU lediglich die mittleren Werte für den Summenscore aus, Angaben zu den Einzelkomponenten fehlen und sind auch den weiteren Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Die Ergebnisse werden nicht berücksichtigt. Der Summenscore kann nur als „Nutzwert“ und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden. Die VAS-Daten werden ebenfalls nicht herangezogen, da zu diesen vom pU keine Subgruppenergebnisse vorgelegt wurden, obwohl sich bei der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 relevante Effektmodifikationen zeigten.

Nebenwirkungen

Es ist anzumerken, dass die vom pU in Modul 4 vorgelegten Auswertungen auf Basis der Inzidenzdichte für die vorliegende Nutzenbewertung keine adäquate Auswertung darstellen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Die folgenden Einschätzungen zum Einschluss beziehen sich daher auf die Endpunkte selbst und nicht darauf, ob adäquate Auswertungen vorlagen. Für die Nebenwirkungen liefert der pU die folgenden Operationalisierungen:

- **Gesamtrate UE:** nicht eingeschlossen

Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- **Gesamtrate SUE:** eingeschlossen, es liegen nur qualitativ interpretierbare Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2)
- **Gesamtrate UE mit CTCAE Grad ≥ 3 :** eingeschlossen, es liegen nur qualitativ interpretierbare Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2)
- **Therapieabbruch aufgrund von UE:** eingeschlossen, es liegen nur qualitativ interpretierbare Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2)
- **besondere Nebenwirkungen:** teilweise eingeschlossen

Der pU präsentiert unter „besondere Nebenwirkungen“ die Raten der Patienten mit folgenden Nebenwirkungen: Anämie, Appetitverlust, Dyspnoe, Diarrhö, Fatigue, Haarausfall, Hautausschlag, Husten, interstitielle Lungenerkrankung, Leukopenie, Nagelveränderung, Nasenbluten, Neuropathie, Niereninsuffizienz, Stomatitis, Thrombozytopenie, trockene Haut, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung. Die Auswahl trifft der pU auf Basis der Fachinformationen der Intervention und Vergleichstherapien. Dieses Vorgehen wird für die Nutzenbewertung nicht übernommen, die Auswahl besonderer Nebenwirkungen erfolgt stattdessen basierend auf den häufigsten schweren Ereignissen. Darunter fallen UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 , die in mindestens 5 % der Patienten eines Behandlungsarmes aufgetreten sind. Da schwere Ereignisse des CTCAE-Grades 4 in der LUX-Lung-3-Studie für die entsprechenden Preferred Terms insgesamt selten auftreten, werden ausschließlich die Ergebnisse der UE mit einem CTCAE-Grad von 3 dargestellt.

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen häufigen Nebenwirkungen umfassen die MedDRA Preferred Terms:

- Diarrhö,
- Hautausschlag,
- Nagelveränderung (Paronychie),
- Fatigue,
- Neutropenie,
- Leukopenie.

In Anhang D werden ergänzend alle Preferred Terms dargestellt, die mit CTCAE-Grad 3 bei wenigstens 1 % der Patienten eines Behandlungsarmes in der Studie LUX-Lung 3 auftraten.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für alle Endpunkte wurden folgende Subgruppenanalysen dargestellt: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 vs. 1), Geschlecht, Alter zu Studienbeginn (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), Ethnie (asiatisch vs. nicht-asiatisch), sowie zwei Kategorisierungen der EGFR-Mutationen: L858R vs. Del19 vs. andere, und häufige (Del19 oder L858R) vs. seltene (andere) EGFR-Mutationen. Die Subgruppenmerkmale Ethnie und EGFR-Mutation (L858R vs. Del19 vs. andere) waren Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung.

Gemäß den Angaben im Studienbericht lagen weitere Subgruppenanalysen in der Studie LUX-Lung 3 vor. Diese bezeichnet der pU als nicht relevant für die Nutzenbewertung, da sie aus seiner Sicht entweder eine zu geringe Fallzahl in den Subgruppenkategorien aufwiesen, bereits durch andere Subgruppen abgedeckt waren oder keine Praxisrelevanz haben.

Diese umfassen Alter (< 75 Jahre / ≥ 75 Jahre), Summe der Durchmesser der Zielläsionen zu Baseline, Ethnie (kaukasisch / ostasiatisch / andere asiatisch / andere, sowie ostasiatisch / andere), geografische Region (Europa / Nordamerika / Asien / andere), EGFR-Mutationen (Del19 / L858R / Exon 20 / L861Q / G719S/A/C / T790M / S768I / andere, sowie Del6225 + Del6223 vs. andere), Raucherstatus sowie Vorhandensein von Hirnmetastasen zu Baseline. Diese bezeichnet der pU als nicht relevant für die Nutzenbewertung, da sie aus seiner Sicht entweder eine zu geringe Fallzahl in den Subgruppenkategorien aufwiesen, bereits durch andere Subgruppen abgedeckt waren oder keine Praxisrelevanz haben.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Das Vorhandensein von Hirnmetastasen sowie der Raucherstatus können möglicherweise prognostische Faktoren darstellen, sodass ihr Ausschluss nicht gerechtfertigt erscheint. Die geringe Anzahl an Hirnmetastasen ist als Begründung für einen Ausschluss von den Subgruppenbetrachtungen allein nicht ausreichend. Weiterhin könnten unterschiedliche Behandlungsschemata in Asien, Europa oder Nordamerika das Ergebnis beeinflussen, sodass auch die Betrachtung von Subgruppen nach

geografischer Region sinnvoll gewesen wäre. Daher werden diese Faktoren für die Nutzenbewertung als relevant erachtet. Für das Merkmal „Mutationen“ wird primär die Kategorisierung der EGFR-Mutationen in die Kategorien Del19, L858R und andere für die Nutzenbewertung verwendet, da diese auch Stratifizierungsfaktoren waren und diese Kategorisierung differenzierte Aussagen zulässt. Die Kategorisierung in häufig (Del19 und L858R) und selten (andere) wird nur bei ausreichender Homogenität zwischen Del19 und L858R zur Bewertung hinzugezogen (siehe Abschnitt 2.4.1.4.2).

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Afatinib herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Afatinib herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU hat keine direkt vergleichenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Erlotinib oder Gefitinib) bei Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung identifiziert. Er beabsichtigt daher, die Bewertung auf Grundlage eines deskriptiven Vergleichs vorzunehmen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Eine ausführliche Begründung befindet sich in Abschnitt 2.7.2.3.2 der Nutzenbewertung.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seiner Beurteilung zum einen auf die 2 von ihm eingeschlossenen Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6, die er als für die Bewertung des Zusatznutzens von nicht vorbehandelten Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 als relevant ansieht; zum anderen auf die einarmige Studie LUX-Lung 2, die er zur Bewertung des Zusatznutzens bei mit einer Chemotherapie vorbehandelten Patienten einschließt.

Der pU sieht die Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 als Nachweis des Evidenzlevels Ib an, da es sich um RCTs handelt. Die unverblindete Durchführung der Studien führte aus seiner Sicht nicht zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit. Auch unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene der Studien lassen sich aus Sicht

des pU prinzipiell Aussagen anhand der Studien treffen, die im Falle gleichgerichteter Effekte aus seiner Sicht als Belege gewertet werden können. Hinsichtlich der Ergebnisse zu Subgruppenanalysen weist der pU darauf hin, dass wahrscheinlich schon allein aufgrund des multiplen Testens statistisch signifikante Effektmodifikationen auftraten. Der pU gibt an, dass aus diesen Gründen nachgewiesene Unterschiede zwischen den ausgewählten Subgruppen für die Bewertung des Zusatznutzens nur dann berücksichtigt wurden, wenn in beiden Studien ein Beleg (jeweils $p < 0,05$) für eine Effektmodifikation vorlag.

Wie in Abschnitt 2.7.2.3.2 beschrieben, ist ausschließlich die Studie LUX-Lung 3 für die Nutzenbewertung relevant. Die Studie erfüllt jedoch nicht die Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden (vergleiche hierzu Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden des Instituts [6]). Daher können maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed bei erwachsenen nicht vorbehandelten NSCLC-Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 abgeleitet werden. Für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial kann jeweils maximal ein Anhaltspunkt abgeleitet werden. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist den Abschnitten 2.3.1 und 2.4 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Die einarmige Studie LUX-Lung 2 entspricht nach Angaben des pU dem Evidenzlevel IV. Auf Basis dieser Studie sind nach Ansicht des pU prinzipiell Aussagen ableitbar, die als Anhaltspunkte gewertet werden können. Dem wird nicht gefolgt, da die Studie LUX-Lung 2 keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten enthält und daher keine Aussagen daraus ableitbar sind (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Für die **Patienten ohne Vorbehandlung mit ECOG-PS 0 oder 1** leitet der pU auf Basis der Studie LUX-Lung 3 einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed ab. Für den Vergleich von Afatinib mit Cisplatin + Gemcitabin (Studie LUX-Lung 6) resultiert aus Sicht des pU ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib. Die Einschätzung des pU beruht der Zusatznutzen im Besonderen auf der erheblichen Verlängerung des PFS sowie der damit einhergehenden verbesserten Symptomatik in den beiden Studien. Daneben zeigt sich aus Sicht des pU für eine Vielzahl weiterer Endpunkte ein beträchtlicher / erheblicher Zusatznutzen von Afatinib.

Aus den vorangegangenen Abschnitten und Kommentaren zum Dossier (hauptsächlich Abschnitte 2.4, 2.7.2.3.2, 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3) ergeben sich Konsequenzen und Abwei-

chungen in der Einschätzung des Zusatznutzens für die vorliegende Bewertung. Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde z. B. ausschließlich die Studie LUX-Lung 3 herangezogen. Zudem wurde unter anderem das PFS nicht als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet und daher nicht berücksichtigt. Anhand des Gesamtüberlebens, der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte ein Zusatznutzen abgeleitet werden, wobei das Urteil allerdings getrennt nach bestimmten Subgruppen, die als Effektmodifikatoren identifiziert wurden, gefällt werden musste. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen der Studie LUX-Lung 3 konnten vor dem Hintergrund ungeeigneter Analysen nicht abschließend interpretiert werden. Die Beilage ist in Abschnitt 2.5 präsentiert.

Für die **Patienten ohne Vorbehandlung mit ECOG-PS 2** leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Das Ausmaß „nicht quantifizierbar“ beruht darauf, dass für Afatinib nach Angaben des pU derzeit keine direkt vergleichenden Studien für diese Patientenpopulation vorliegen. Allerdings gibt es aus Sicht des pU keine Hinweise darauf, dass eine Therapie mit einem TKI zu keinem medizinischen Zusatznutzen bei Patienten mit ECOG-PS 2 führt. Vielmehr zeige die Untersuchung von Inoue 2009 bei NSCLC-Patienten mit anfänglich schlechtem Allgemeinzustand, dass ein schnelles Ansprechen der EGFR-TKI eine sprunghafte Verbesserung des Allgemeinzustandes zur Folge hat (Lazarus-Phänomen) [37]. Er verweist zudem auf die Studie Liu 2011 [38], in der unter der Therapie mit einem EGFR-TKI im Vergleich zu einer Monotherapie eine bessere Kontrolle der Tumorprogression, eine Reduzierung der therapiebedingten Toxizitäten sowie eine Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität gezeigt worden sei. Gemäß den ESMO-Leitlinien [39] könne sogar bei Patienten mit EGFR-mutationspositiven Tumoren und einem ECOG-PS 3-4 eine Therapie mit einem EGFR-TKI in Erwägung gezogen werden. Zudem geht der pU bei Afatinib von einer noch größeren Wirksamkeit im Vergleich zu den EGFR-TKI aus. In Anbetracht dieser geht der pU davon aus, dass sich die Wirksamkeit von Afatinib bei Patienten mit ECOG-PS 0-1 auch auf Patienten mit ECOG-PS 2 übertragen lässt.

Die vom pU vorgebrachte Argumentation des pU zur Übertragbarkeit der Wirksamkeit von Afatinib auf Patienten mit ECOG-PS 2 ist nicht stichhaltig. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse ist allein deshalb nicht gegeben, weil der G-BA für Patienten mit einem ECOG-PS von 2 eine Andere zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat (Gefitinib) als für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 (Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum). Weiter sind die genannten Untersuchungen (Inoue 2009, Liu 2011 und ESMO-Leitlinie) nicht darauf ausgerichtet, eine Übertragbarkeit nachzuweisen, zumal in den Studien Inoue 2009 und Liu 2011 Erlotinib oder Gefitinib, und nicht Afatinib eingesetzt wurden. Um eine Übertragbarkeit als hinreichend plausibel oder gar als nachgewiesen anzusehen, sind Studien erforderlich, in denen gezeigt wird, dass der Schweregrad der Erkrankung (ECOG-PS 0-1 oder ECOG-PS 2) keinen Einfluss auf die Effekte von Afatinib hat. Dies umso mehr als die Übertragbarkeit von Studienergebnisse auf Patienten mit einem anderen Schweregrad der Erkrankung als in der Regel nicht gegeben angesehen wird [6]. Da insgesamt weder relevante Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Population der Patienten ohne

Vorbehandlung mit ECOG-PS 2 vorliegen, noch der Nachweis der Übertragbarkeit erbracht ist, ergibt sich in der vorliegenden Nutzenbewertung kein Beleg für einen Zusatznutzen für dieses Patientenkollektiv.

Für die **Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-Vorbehandlung** leitet der pU aus der einarmigen Studie LUX-Lung 2 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten mit einer Chemotherapie (Zweitlinie) sowie auch auf Patienten mit mehreren Chemotherapien (Dritt- und Folgelinien) ab. Für Patienten mit einer Chemotherapie leitet er den Zusatznutzen aus der objektiven Ansprechrates und dem aus seiner Sicht gut beherrschbarem Nebenwirkungsprofil ab. Unterstützend weist er auf verschiedene präklinische Studien von Afatinib (Rezeptor-Bindungsstudien) hin. Aufgrund des Wirkmechanismus von Afatinib geht er von einer Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf Patienten mit Dritt- und Folgetherapien aus. Der pU sieht keine biologische Plausibilität dafür, dass nicht von einer Übertragbarkeit des Nutzens von Afatinib in der Zeitlinie auf Folgelinien auszugehen ist.

In der vorliegenden Bewertung wurde die einarmige Studie LUX-Lung 2 als nicht relevant angesehen. Da somit insgesamt keine relevante Studien für die Bewertung von Afatinib für mit mindestens einer Chemotherapie-Vorbehandlung vorliegen, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen für dieses Patientenkollektiv. Da die Ergebnisse der Studie LUX-Lung 2 nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden, werden die vom pU vorgebrachten Argumente zur Übertragbarkeit nicht weiter kommentiert.

Die anhand dieser Konsequenzen erstellte detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib ist Abschnitt 2.5 der Bewertung zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Afatinib eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Afatinib herangezogen.

Als weitere Untersuchung legt der pU die Ergebnisse der einarmigen Studie LUX-Lung 2 zur Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib oder Gefitinib für Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie) vor. Er nennt keine Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu dieser Fragestellung Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern. Aus den in

Abschnitt 2.7.2.3.2 beschriebenen Gründen ist die Studie LUX-Lung 2 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Der pU legt in Modul 4 (Abschnitt 4.5.3) dar, dass zum Endpunkt Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Bewertung nur unreife Daten vorlägen. Die finale Analyse dieses Endpunkts sei für den Zeitpunkt vorgesehen, an dem 209 Todesfälle aufgetreten sind.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU legt dar, dass aus seiner Sicht alle im vorliegenden Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogenen Endpunkte patientenrelevante Endpunkte darstellen. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die Erkrankung nachvollziehbar. Zur Bestimmung der Zielpopulation berücksichtigt der pU sowohl die Fachinformation von Afatinib [3] als auch den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Laut Fachinformation besteht die Zielpopulation aus erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen und / oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer; NSCLC), die zusätzlich aktivierende EGFR-Mutationen aufweisen und nicht mit EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren vorbehandelt sind (EGFR-TKI-naiv). Der pU operationalisiert Patienten mit einem fortgeschrittenen und / oder metastasierten NSCLC mit dem Stadium IIIB / IV gemäß der Stadieneinteilung nach UICC (7. Auflage).

Nach dem Beschluss des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich diese Zielgruppe in „Noch nicht vorbehandelte Patienten“ und in „Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten“. Der G-BA stellt dem pU verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien zur Auswahl. Durch die Auswahl des pU gliedert sich die Population „Noch nicht vorbehandelten Patienten“ in Patienten mit ECOG-PS 0-1 und in Patienten mit ECOG-PS 2 (siehe auch Abschnitt 3.2).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass Afatinib im Gegensatz zu den bisherigen reversiblen Tyrosinkinase-Inhibitoren eine irreversible Blockade verursache. Außerdem richte sich das Arzneimittel nicht nur gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor-receptor, EGFR), sondern blockiere weitere Bindungsstellen derselben Rezeptorfamilie. Aufgrund dieser erweiterten Wirkmechanismen erwartet der pU eine verbesserte Wirksamkeit zu den bestehenden Therapien.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms entnimmt der pU einem gemeinsamen Bericht des Robert Koch Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [40]. Die prognostizierte Anzahl Neuerkrankungen für das Jahr 2012 in Deutschland beträgt 51 400 Patienten (33 700 Männer und 17 700 Frauen). Die 5 Jahresprävalenz schätzt das RKI für das Jahr 2012 auf 61 500 (38 600 Männer und 22 900 Frauen).

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Als Ausgangswert seiner Berechnung bestimmt der pU die 5-Jahresprävalenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2013 (41 723 bis 61 766 Patienten). Diese ermittelt er unter anderem mithilfe konstanter altersspezifischen Neuerkrankungsraten aus dem Jahr 2008 [40,41] und einer selbst kalkulierten Überlebensrate.

Weitere 7 Rechenschritte grenzen diese Patientengruppe auf die Zielpopulation ein. Dabei berechnet der pU jeweils einen Anteilswert. Dieser ist der Durchschnitt aus dem Minimum und Maximum der herangezogenen Quellen, bei den histologischen Subgruppen ein gewichteter Durchschnitt.

Nachfolgend sind die 7 Rechenschritte aufgeführt:

1) Lungenkrebspatienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

Der pU ermittelt den Anteil (79,2 %) aus 3 verschiedenen Quellen: dem Tumorregister München zu kleinzelligem und nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom [42,43], einem vom pU geförderten Tumorregister und einem Vortrag zur Epidemiologie des Lungenkarzinoms der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister [44].

2) NSCLC-Patienten im Stadium IIIB / IV nach UICC

Die Ermittlung geschieht auf Grundlage der Quellen aus Schritt 1, einer Marktforschungsstudie und einer Kohortenstudie [16]. Es ergibt sich ein Anteil von 66,1 %.

3) NSCLC-Patienten im Stadium IIIB / IV mit aktivierenden EGFR-Mutationen unter Beachtung der histologischen Verteilung

Die EGFR-Mutationen sind innerhalb histologischer Subgruppen unterschiedlich verteilt. Daher stellt der pU zuerst die Patienten mit NSCLC in den unterschiedlichen Histologie-Gruppen dar. Anschließend ermittelt er diejenigen, die zusätzlich aktivierende EGFR-Mutationen aufweisen und fasst sie für die weitere Berechnung wieder zusammen. Der Anteil beträgt 9,3 %. Für die Daten zu EGFR-Mutationen analysiert er auch internationale Referenzen [15,45].

4) NSCLC-Patienten im Stadium IIIB / IV mit aktivierenden EGFR-Mutationen in Erst-, Zweit-, Dritt- oder Viertlinientherapie

Der pU ermittelte den Anteil (86,9 %) der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die eine Erstlinientherapie erhalten. Diese bilden die potenzielle Gruppe der „Patienten ohne Vorbehandlung“. „Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung“ gliedert der pU in diejenigen, die eine Zweit-, Dritt- oder Viertlinientherapie erhalten (Anteil jeweils 39,4 %, 15,6 % und 11,0 %). Die Daten sind aus einer Marktforschungsstudie, der Registeranalyse und einer Studie von Zietemann und Duell [46] gewonnen.

5) Differenzierung der Erstlinientherapiepatienten in die Untergruppen ECOG-PS 0-1 und ECOG-PS 2

Die Patienten ohne Vorbehandlung unterteilen sich nach dem Beschluss des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach ihrem ECOG-Status. Der pU führt dies mithilfe verschiedener Studien, darunter auch internationale [47,48], durch. Der Anteil Patienten in Erstlinientherapie mit ECOG-PS 0-1 beträgt 76,1 %, der mit ECOG-PS 2 19,0 %.

6) Schätzung der EGFR-TKI-naiven Patienten in Folgelinien

Zur Schätzung der EGFR-TKI-naiven Patienten in Folgelinien, die mit Chemotherapie vorbehandelt sind, zieht der pU einen Vortrag über eine französische Biomarker Datenbank heran [49]. Demnach befinden sich 21,5 % der Patienten mit NSCLC und EGFR-Mutationen im Stadium IV in einer Erstbehandlung mit Chemotherapeutika. Der pU berücksichtigt dies in der Zielpopulation der Zweitlinientherapie. Daten für Patienten in den anderen Folgetherapien mit mehreren Chemotherapie-Vorbehandlungen stehen laut pU nicht zur Verfügung.

7) Übertragung der Ergebnisse auf die GKV-Versicherten

Der pU ermittelt einen Anteil von 86,7 % GKV-Versicherten. Somit stellt sich die GKV-Zielpopulation wie folgt dar: Die Anzahl der Patienten ohne Vorbehandlung (in Erstlinientherapie) mit ECOG-PS 0-1 beträgt 1161 bis 1719, die mit ECOG-PS 2 beträgt 290 bis 430. Die Anzahl der Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgetherapien) lässt sich laut pU nur für diejenigen bestimmen, die sich in der Zweitlinientherapie befinden, und zwar mit 149 bis 221. In der Summe ergeben sich somit 1604 bis 2374 Patienten als GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Instituts

Die Datenlage in Deutschland ist für diese Zielpopulation, wie der pU ebenfalls diskutiert, unsicher. So weisen die herangezogenen Studien zum Teil eine kleine Patientenpopulation auf oder wurden regional erhoben. Des Weiteren basieren die Bestimmungen der Anteile an EGFR-Mutationen, der ECOG-Verteilung und der Chemotherapie-Vorbehandelten partiell auf internationalen Daten. Außerdem weisen die Patientenkollektive bei einigen Anteilsberechnungen nicht die spezifischen Eigenschaften auf, die für die Ermittlung erforderlich sind. Zusammenfassend ist eine Übertragbarkeit und Generalisierbarkeit der Daten nicht vollständig gewährleistet.

Die berechnete 5-Jahresprävalenz des Jahres 2013 ist nicht bis in Detail nachvollziehbar. Dabei steht nur die ermittelte Obergrenze der 5-Jahresprävalenz in der richtigen Relation zu dem vom RKI und GEKID prognostizierten Wert für das Jahr 2012, die Untergrenze und der Mittelwert sind in der Relation zu niedrig.

Der pU nimmt bei der Patientengruppe mit Chemotherapie-Vorbehandlung eine weitere Differenzierung vor (Patienten mit Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie). Jedoch ist der

Zeitraum zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation, in dem ein Patient eine oder mehrere Therapie(n) konsekutiv durchlaufen kann, nicht hinreichend berücksichtigt.

Aufgrund der ausgeführten Punkte leitet das Institut die Anteilswerte nicht mit dem Mittelwert sondern mit dem Minimum und Maximum der jeweils herangezogenen Quellen ab. Die Berechnung schließt außerdem die Annahme ein, 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. Ausgangswerte hierfür sind die vom RKI und GEKID prognostizierten Werte für das Jahr 2012 [40].

Daraus ergeben sich 637 bis 4977 EGFR-TKI-naive Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen (528 bis 3633 Patienten ohne Vorbehandlung mit ECOG-Status 0-1, 73 bis 1177 Patienten ohne Vorbehandlung mit ECOG-Status 2 sowie 37 bis 167 Patienten mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten).

Die Anzahl der mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelten Patienten ist mit besonders großer Unsicherheit behaftet. Da Neuerkrankte innerhalb eines kurzen Zeitraumes mehrere Behandlungen durchlaufen können, kann sich der Anteil der vorbehandelten Patienten erhöhen, d. h. im Laufe eines Jahres wechselt ein Patient in eine andere Subgruppe. Durch eine breitere Anwendung der TKI als angenommen, kann sich die Anzahl der mit Chemotherapie(n) vorbehandelten Patienten auch verringern. Folglich kann die Patientengruppengröße sowohl eine Über- als auch Unterschätzung darstellen.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU erwartet ab dem Jahr 2008 konstante altersspezifische Inzidenzraten für das Lungenkarzinom. Aufgrund der demografischen Entwicklung rechnet er dennoch mit einer Zunahme der absoluten Zahlen für die Inzidenz und die 5-Jahresprävalenz.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Angaben zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens von Afatinib sind Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

Der pU reklamiert einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für die gesamte GKV-Zielpopulation. In der Nutzenbewertung identifiziert das Institut jedoch Subgruppen mit einem unterschiedlichen Ausmaß des Zusatznutzens, die die nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-PS 0-1 weiter unterteilen. Die Subgruppen werden durch unterschiedliche EGFR-Mutationen (Del19, L858R und andere) sowie Alter (Patienten < 65 Jahre und Patienten $\geq$ 65 Jahre) gebildet.

Zu diesen Subgruppen liegen keine aussagekräftigen Angaben im Dossier vor. Das Institut berechnet die Altersanteile daher auf Grundlage der veröffentlichten Daten des RKI zum

Lungenkarzinom [41]. Die Anzahl der Neuerkrankungen des Jahres 2008 liefern einen Hinweis auf die Altersverteilung der nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-PS 0-1. Circa 35 % der Patienten mit Lungenkarzinom sind jünger als 65 Jahre und circa 65 % sind 65 Jahre und älter.

Die Schätzung der Anteile zum Mutationsstatus beruht auf einer multizentrischen Studie mit NSCLC-Patienten aus Süddeutschland [50]. Die Anteile der NSCLC-Patienten betragen circa 60 % mit Del19-Mutationen, circa 23 % mit L858R-Mutation und 17 % mit anderen Mutationen.

Von den 528 bis 3633 Patienten der Zielpopulation ohne Vorbehandlung mit ECOG-Status 0-1 weisen 317 bis 2180 Del19-Mutationen, 121 bis 843 eine L858R-Mutation sowie 90 bis 618 andere Mutationen auf.

Von den Patienten mit einer L858R-Mutation sind 42 bis 292 Patienten jünger als 65 Jahre sowie 79 bis 543 Patienten 65 Jahre und älter.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

Für noch nicht vorbehandelte Patienten Gefitinib oder Erlotinib. Außerdem besteht die Möglichkeit, die zweckmäßige Vergleichstherapie in Abhängigkeit vom ECOG-Performance-Status zu wählen: Für Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationenzytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweiligen Anwendungsgebiets, für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 Gemcitabin.

Für mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten kommen Gefitinib oder Erlotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Der pU hat sich bei noch nicht vorbehandelten Patienten für die Unterscheidung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung des ECOG-Performance-Status entschieden: Für Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 für Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin, für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 für Gemcitabin.

Bei mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelten Patienten berücksichtigt der pU Gefitinib und Erlotinib.

Zu den Therapien Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin, Docetaxel oder Paclitaxel enthält das Dossier keine Angaben.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Afatinib, Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed, Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin, Gemcitabin Monotherapie, Gefitinib sowie Erlotinib sind nachvollziehbar und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen [3-5,51-53].

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Cisplatin, Pemetrexed und Gemcitabin richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) der Patienten. Der pU berechnet hierzu mittels der Du Bois Formel basierend auf den Körpermaßen des Mikrozensus 2009 des statistischen Bundesamtes [54] eine mit den Inzidenzen von Männern und Frauen gewichtete KOF. Den Jahresverbrauch für die Infusionslösungen Cisplatin, Pemetrexed und Gemcitabin berechnet der pU ohne Verwurf. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin kann Cisplatin in Dosierungen zwischen 75 mg bis 100 mg / m² verabreicht werden [51]. Der pU verwendet für die weiteren Berechnungen diese Spanne. Den Jahresverbrauch der Tabletten Afatinib, Gefitinib und Erlotinib berechnet der pU auf Basis angefangener Packungen pro Jahr. Dabei nimmt er für Afatinib (28 Tabletten pro Packung), Gefitinib und Erlotinib (jeweils 30 Tabletten pro Packung) 13 Packungen pro Jahr an.

Die Angaben des pU sind plausibel. Allerdings hätten bei der Berechnung des Verbrauchs anhand angefangener Packungen bei Afatinib konsequenterweise 14 Packungen angesetzt werden müssen. Das Institut berechnet den Verbrauch bei kontinuierlicher Therapie tablettengenau. Bei Infusionslösungen wird in der Regel von Verwurf ausgegangen.

3.2.3 Kosten

Der pU entnimmt die Preise der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.09.2013 und berücksichtigt Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V. Afatinib ist erstmals am 15.11.2013 gelistet.

Die angegebenen Kosten sind korrekt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Die Kostenkalkulation des pU umfasste ansetzbare Grund- und Zusatzpauschalen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs EBM, Pauschalen aus Onkologievereinbarungen (Angabe einer Spanne), Pauschalen der Hilfstaxe sowie Leistungen, die sich aus den jeweiligen Fachinformationen ergeben.

Das Institut berücksichtigt bei seiner Kostenberechnung zum Teil andere Kostenpositionen und hat deshalb die Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen neu berechnet. Berücksichtigt wurden dabei nur erstattungsfähige Begleitmedikamente (d. h. keine Berück-

sichtigung von Folsäure und Vitamin B12 bei der Pemetrexed-Behandlung) sowie nur von solchen, die ausdrücklich in der Fachinformation genannt werden (d. h. keine Berücksichtigung von Dexamethason bei der Gemcitabin Monotherapie). Bei den Kombinationstherapien mit Cisplatin fielen die Kosten für die Antiemese gemäß der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)-Guidelines [55] geringer aus als vom pU berechnet, ebenso die Kosten für die Hydrierung. Nicht in die Berechnung mit einbezogen wurden die Grund- und Zusatzpauschalen, Pauschalen der Onkologie-Vereinbarungen und Kostenpositionen der Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten liegen insgesamt in einer plausiblen Größenordnung.

Das Institut hat die Jahrestherapiekosten basierend auf den Angaben des Dossiers sowie unter Einbezug der unter Abschnitt 3.2.4 genannten ansetzbaren Kostenpositionen berechnet. Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ableiten (pro Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung 79 €), werden falls zutreffend in Klammern angegeben. Es ergeben sich folgende Jahrestherapiekosten: Für Afatinib 36 706,98 €, für Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed 72 297,16 € (Hilfstaxe: 2686 €), für Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin 18 451,45 € bis 18 924,56 € (Hilfstaxe: 4029 €) für Gemcitabin Monotherapie 10 851,04 € (Hilfstaxe: 3081 €), für Gefitinib 36 661,96 € und für Erlotinib 29 956,79 €.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine Angaben zu den Versorgungsanteilen, da seiner Aussage nach keine aktuellen und repräsentativen Daten zur Verfügung stehen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Berechnungen des Instituts zur Anzahl der GKV-Zielpopulation erfolgen mit dem Minimum und Maximum der jeweiligen Quellen. Als Ausgangswert dienen die vom RKI und GEKID prognostizierten Werte für die 5-Jahresprävalenz und Inzidenz für das Jahr 2012. Neuerkrankte stellen die Gruppe der Patienten ohne Vorbehandlung, alle anderen Erkrankten die Gruppe mit Vorbehandlung dar.

Die vom pU angegebenen Kostenpositionen sind umfassend aufgeführt, begründet und bepreist worden. Sie bewegen sich in einer plausiblen Größenordnung.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU stellt den Wirkmechanismus des Arzneimittels sowie weitere Therapieoptionen im Anwendungsgebiet nachvollziehbar dar, einschließlich einer Abgrenzung des Wirkmechanismus von Afatinib zu anderen hierfür zugelassenen Wirkstoffen.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Das im Dossier dargestellte Anwendungsgebiet entspricht den Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation. Angaben zum internationalen Zulassungsstatus sind vorhanden.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan, Annex IV des EPAR) umfassend. Es sind keine Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier festzustellen.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Afatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib bei EGFR-TKI-naiven, erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen ist je nach Teilpopulation unterschiedlich.

Der Zusatznutzen für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ist zudem vom Mutationsstatus sowie dem Alter abhängig.

Tabelle 27 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 27: Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapien und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib für TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Therapielinie	Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte Patienten	ECOG-PS 0-1	Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> Cisplatin + (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)	EGFR-Mutation Del19	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
			EGFR-Mutation L858R, Alter < 65	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
			Alter ≥ 65	Zusatznutzen nicht belegt
	ECOG-PS 2	Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> Gemcitabin	andere ^b EGFR-Mutationen	Hinweis auf geringeren Nutzen
Zusatznutzen nicht belegt				
mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten		Erlotinib oder Gefitinib	Zusatznutzen nicht belegt	
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: nicht L858R, nicht Del19-Mutation ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status				

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 28: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Afatinib	EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen davon:	1604–2374 ^a (637–4977 ^b)	Das Institut rechnet mit dem Minimum und Maximum der jeweils herangezogenen Quellen. Ausgangswerte sind die vom RKI und GEKID prognostizierten Werte für die 5-Jahresprävalenz und Inzidenz des Jahres 2012. Um die Zielpopulation für das Jahr 2013 zu bestimmen ordnet das Institut die inzidenten Fälle den „Patienten ohne Vorbehandlung“ und alle anderen den „Patienten mit einer oder mehreren Chemotherapie-Vorbehandlung(en)“ zu. Daraus ergeben sich 637 bis 4977 ^b EGFR-TKI-naive Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Davon sind 528 bis 3633 ^b Patienten ohne Vorbehandlung mit ECOG-PS 0-1, 73 bis 1177 ^b Patienten ohne Vorbehandlung mit ECOG-PS 2 und 37 bis 167 ^b Patienten, die mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelt sind. Innerhalb eines Jahres können Patienten in andere Subgruppen wechseln. Der pU quantifiziert die Anzahl der vorbehandelten Patienten mit einer Chemotherapie, nicht für mehrere. Die Ergebnisse der Nutzenbewertung machen eine weitere Aufteilung der Zielpopulation in Patientengruppen notwendig. Es ergeben sich Subgruppen zum EGFR-Mutationsstatus (Del19, L858R, andere) und zum Alter (< und ≥ 65 Jahre). Zu diesen Subgruppen liegen keine aussagekräftigen Angaben im Dossier vor
	Patienten mit ECOG-PS 0-1	1161–1719 ^a (528–3633 ^b)	
	davon: EGFR-Mutation Del19	317–2180 ^c	
	EGFR-Mutation L858R Alter < 65	42–292 ^c	
	EGFR-Mutation L858R Alter ≥ 65	79–543 ^c	
	Andere EGFR-Mutationen	90–618 ^c	
	Patienten mit ECOG-PS 2	290–430 ^a (73–1177 ^b)	
	Patienten mit einer oder mehreren Chemotherapie-Vorbehandlunge(n)	149–221 ^a (37–167 ^b)	
a: Angabe des pU b: Berechnung des Instituts c: Berechnung des Instituts auf Grundlage der Angaben im Modul 3, da der pU diesbezüglich keine Angaben im Dossier macht ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor-Receptor; GEKID: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PS: Performance-Status; RKI: Robert Koch-Institut; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Zu den vom G-BA als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie vorgeschlagenen Therapien Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin, Docetaxel oder Paclitaxel enthält das Dossier keine Angaben.

Tabelle 29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Kommentar des Instituts
Afatinib	EGFR-TKI-naïve erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen	36 995,59 ^a	Das Institut berechnet Jahrestherapiekosten in Höhe von 36 706,98 € ^b .
Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> Cisplatin + (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)	EGFR-TKI-naïve erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen (nicht vorbehandelt, ECOG-PS 0-1)	74 387,46 ^a	Das Institut berechnet Jahrestherapiekosten in Höhe von 72 297,16 € ^b (zuzüglich Hilfstaxe: 2686 € ^b).
Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> Cisplatin + (Vinorelbin, Gemcitabin , Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)	EGFR-TKI-naïve erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen (nicht vorbehandelt, ECOG-PS 0-1)	20 874,46 – 21 476,26 ^a	Das Institut berechnet Jahrestherapiekosten in Höhe von 18 451,45 – 18 924,56 € ^b (zuzüglich Hilfstaxe: 4029 € ^b).
Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> Gemcitabin	EGFR-TKI-naïve erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen (nicht vorbehandelt, ECOG-PS 2)	14 479,23 ^a	Das Institut berechnet Jahrestherapiekosten in Höhe von 10 851,04 € ^b (zuzüglich Hilfstaxe: 3081 € ^b).

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Kommentar des Instituts
Gefitinib oder Erlotinib	EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen (mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelt)	39 562,54 ^a	Das Institut berechnet Jahrestherapiekosten in Höhe von 36 661,96 € ^b
Gefitinib oder Erlotinib	EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen (mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelt)	32 398,11 ^a	Das Institut berechnet Jahrestherapiekosten in Höhe von 29 956,79 € ^b
Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. a: Angaben des pU b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor-Receptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PS: Performance-Status; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Die Behandlung mit Afatinib muss von einem Arzt, der Erfahrung mit onkologischen Therapien besitzt, begonnen und überwacht werden.

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

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 40 mg. Bei Patienten, die die Dosis von 40 mg/Tag in den ersten drei Wochen gut vertragen, kann eine Dosiserhöhung bis zur Tageshöchstdosis von 50 mg/Tag vorgenommen werden. Symptomatische Nebenwirkungen (z. B. schwere/persistierende Diarrhö oder Hautnebenwirkungen) lassen sich erfolgreich durch eine Unterbrechung der Behandlung und Dosisreduktion (in 10 mg-Schritten) oder durch Absetzen von Afatinib behandeln. Eine dauerhafte Beendigung ist in Erwägung zu ziehen, wenn der Patient eine Dosis von 20 mg/Tag nicht verträgt. Nach einer Dosisreduktion sollte keine Dosiserhöhung erfolgen.

Afatinib soll nicht gemeinsam mit Nahrung, sowie mindestens drei Stunden vor bzw. mindestens eine Stunde nach Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Eine vergessene Afatinib-Dosis sollte noch am gleichen Tag eingenommen werden. Beträgt der Zeitraum bis zur nächsten geplanten Dosis jedoch weniger als acht Stunden, darf die ausgelassene Dosis nicht mehr eingenommen werden.

Die Behandlung mit Afatinib sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer Unverträglichkeit fortgesetzt werden.

Eine Diarrhö kann zu Dehydratation führen, daher muss sie, insbesondere in den ersten sechs Behandlungswochen, bereits bei ersten Anzeichen proaktiv mit adäquater Hydrierung und Antidiarrhoika behandelt werden.

Eine Unterbrechung oder das Absetzen von Afatinib muss bei der Diagnose einer ulzerativen Keratitis erfolgen. Weiterhin muss Afatinib abgesetzt werden, wenn eine interstitielle Lungenerkrankung oder eine schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion vorliegt. Die Anwendung von Afatinib wird bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion, schwer beeinträchtigter Leberfunktion sowie bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen. Des Weiteren sollte Afatinib nicht von Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption eingenommen werden.

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Tablettenbestandteile ist eine Behandlung mit Afatinib nicht angezeigt.

Eine Überwachung wird bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren oder Erkrankungen, die die linksventrikuläre Ejektionsfraktion beeinflussen können, sowie bei Frauen, Patienten mit niedrigem Körpergewicht und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Afatinib vermieden werden. Auch vom Stillen ist abzuraten.

Afatinib ist ein P-gp-Substrat. Patienten, die eine Behandlung mit einem P-gp-Inhibitor benötigen, sollten diesen zeitlich versetzt einnehmen, d. h. mit möglichst großem Abstand zu Afatinib.

Afatinib ist auch ein Substrat und Inhibitor des BCRP-Transporters und kann die Bioverfügbarkeit oral verabreichter BCRP-Substrate erhöhen.

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Afatinib sieht der Risk-Management-Plan Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation vor.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 26.11.2013 [Zugriff: 27.01.2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-803/VerfO_2013-04-18_2013-11-26.pdf.
3. Boehringer Ingelheim. Giotrif 40 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2013 [Zugriff: 13.12.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Accord Healthcare. Cisplatin Accord 1mg/ml: Fachinformation [online]. 11.2011 [Zugriff: 10.09.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Lilly. Alimta: Fachinformation [online]. 11.2012 [Zugriff: 06.09.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
7. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. LUX-Lung 8: a phase III trial of afatinib (BIBW 2992) versus erlotinib for the treatment of squamous cell lung cancer after at least one prior platinum based chemotherapy: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 10.12.2013 [Zugriff: 13.12.2013]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01523587>.
8. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26(26): 4244-4252.
9. Boehringer Ingelheim. 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 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 10.12.2013]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005615-18.
10. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T 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(27): 3327-3334.
11. Yang JC, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Mok TS 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(27): 3342-3350.

12. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. BIBW 2992 (afatinib) vs gemcitabine-cisplatin in 1st line non-small cell lung cancer (NSCLC): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 13.11.2013 [Zugriff: 10.12.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01121393>.
13. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. LUX Lung 2 phase II single arm BIBW 2992 "afatinib" in NSCLC with EGFR activating mutations: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 05.12.2013 [Zugriff: 10.12.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00525148>.
14. Yang JC, Shih JY, Su WC, Hsia TC, Tsai CM, Ou SH et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(5): 539-548.
15. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(10): 958-967.
16. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Gruning W et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3(4): pii: e002560.
17. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304(5676): 1497-1500.
18. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba, II et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(5): 339-346.
19. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res* 2004; 64(24): 8919-8923.
20. 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. *J Thorac Oncol* 2008; 3(1): 30-36.
21. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10): 947-957.
22. Thongprasert S, Duffield E, Saijo N, Wu YL, Yang JC, Chu DT et al. Health-related quality-of-life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS). *J Thorac Oncol* 2011; 6(11): 1872-1880.

23. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 13.12.2012 [Zugriff: 24.01.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
24. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist* 2008; 13(Suppl 2): 19-21.
25. Hotta K, Kiura K, Tabata M, Takigawa N, Tanimoto M, Ueoka H. A survey on Japanese thoracic oncologists' preference on treatment strategy for EGFR-mutant or EML4-ALK-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2013; 31(15 Suppl): e19124.
26. Soria JC, Massard C, Le Chevalier T. Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy? *Ann Oncol* 2010; 21(12): 2324-2332.
27. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V 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): 2866-2874.
28. Ng R, Loreto M, Lee R, Leighl NB. Brief report: retrospective review of efficacy of erlotinib or gefitinib compared to docetaxel as subsequent line therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2008; 61(2): 262-265.
29. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *The Lancet* 2008; 372(9652): 1809-1818.
30. Cella D, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH et al. Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 2946-2954.
31. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
32. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 353.
33. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-144.

34. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, Van der Hoek K, Chia S, Melosky B et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9: 106.
35. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *Eur J Cancer* 1994; 30(5): 635-642.
36. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.
37. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I et al. 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* 2009; 27(9): 1394-1400.
38. 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): 203-210.
39. 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. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 7): vii56-vii64.
40. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: RKI; 2012. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?__blob=publicationFile.
41. Robert Koch-Institut. ICD-10 C33, C34 (Lunge): Neuerkrankungen, Inzidenzraten, Sterbefälle, Sterberaten [online]. 06.03.2012 [Zugriff: 12.09.2013]. URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/c33_34_lunge.xls;jsessionid=7DA006FFEBC171961769719FB9239B6B.2_cid381?__blob=publicationFile.
42. Tumorregister München. Tumorstatistik: Basisstatistiken; C33, C34 nicht-kleinzell. BC [online]. 02.04.2013 [Zugriff: 10.09.2013]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34n_G.pdf.
43. Tumorregister München. Tumorstatistik: Basisstatistiken; C33, C34 kleinzell. BC [online]. 02.04.2013 [Zugriff: 29.01.2014]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34s_G.pdf.

44. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren, Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister. Update Epidemiologie Lungenkarzinom in Deutschland: Daten der Klinischen Krebsregister [online]. 23.02.2012 [Zugriff: 10.09.2013]. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/Fachvertraege%20DKK%202012/Lunge_Update%20Epi_DKK2012.pdf.
45. Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R et al. 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 2009; 28(5): 744-752.
46. Zietemann V, Duell T. Prevalence and effectiveness of first-, second-, and third-line systemic therapy in a cohort of unselected patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2011; 73(1): 70-77.
47. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dagg K, Scott HR. A prospective longitudinal study of performance status, an inflammation-based score (GPS) and survival in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. Br J Cancer 2005; 92(10): 1834-1836.
48. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Comparison of an inflammation-based prognostic score (GPS) with performance status (ECOG) in patients receiving platinum-based chemotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer. Br J Cancer 2004; 90(9): 1704-1706.
49. Barlesi F, Blons H, Beau-Faller M, Rouquette I, Ouafik L, Mosser J et al. Biomarkers France: results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [online]. 28.05.2013 [Zugriff: 28.01.2014]. URL: <http://meetinglibrary.asco.org/content/81146>.
50. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. Br J Cancer 2013; 109(7): 1821-1828.
51. Hexal. Gemcitabin Hexal 40 mg/ml: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation [online]. 04.2012 [Zugriff: 18.09.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
52. AstraZeneca. Iressa 250 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2013 [Zugriff: 13.12.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
53. Roche. Tarceva: Fachinformation [online]. 10.2013 [Zugriff: 13.12.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
54. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsrelevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen; Ergebnisse des Mikrozensus 2009 [online]. [Zugriff: 05.04.2013]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.

55. Jordan K, Bokemeyer C, Langebrake C, Link H. Antiemetische Prophylaxe gemäß MASCC- und ASCO-Guidelines. In: Deutsche Krebsgesellschaft (Ed). Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen. München: Zuckschwerdt; 2008. S. 348-353. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll_o_03.pdf.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben

Die folgenden 4 Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, und zwar sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Subgruppen mit den EGFR-Mutationen L858R, Del19, und andere Mutationen. Im Dossier des pU lagen keine Kaplan-Meier-Kurven für den primär relevanten 2. Datenschnitt vor. Daher werden im Folgenden die Kurven für den 1. Datenschnitt gezeigt. Der Vergleich der Kurven zeigt aber bereits für diesen Auswertungszeitpunkt die Tendenz, dass Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nur in einzelnen Subgruppen sichtbar werden, nicht aber bei der Betrachtung der Gesamtpopulation.

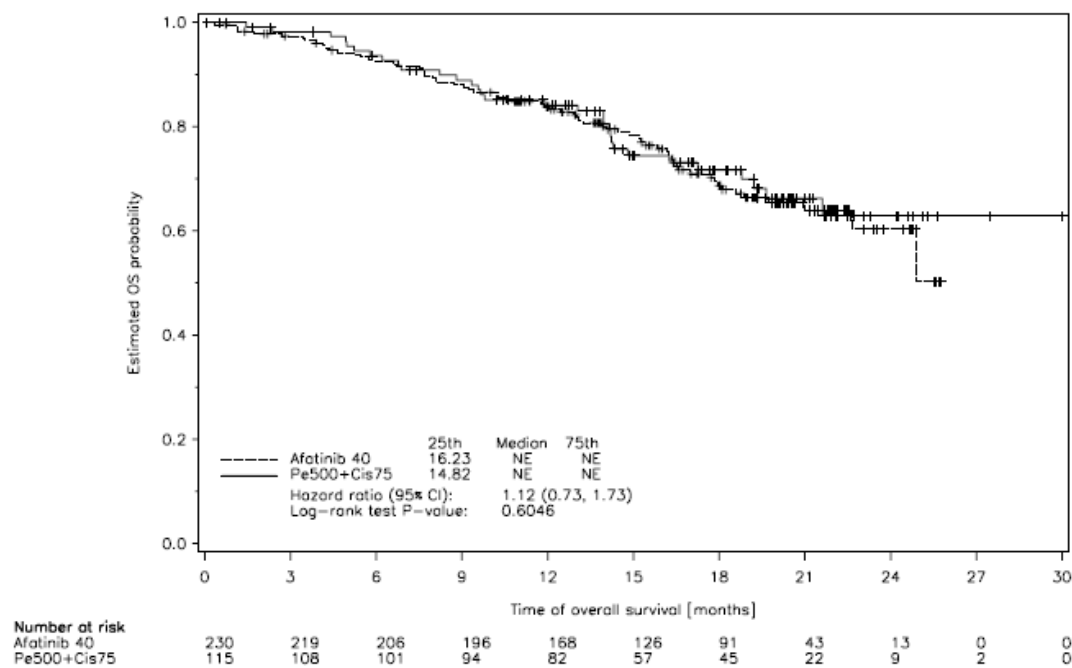


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Gesamtpopulation) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; 1. Datenschnitt vom Februar 2012

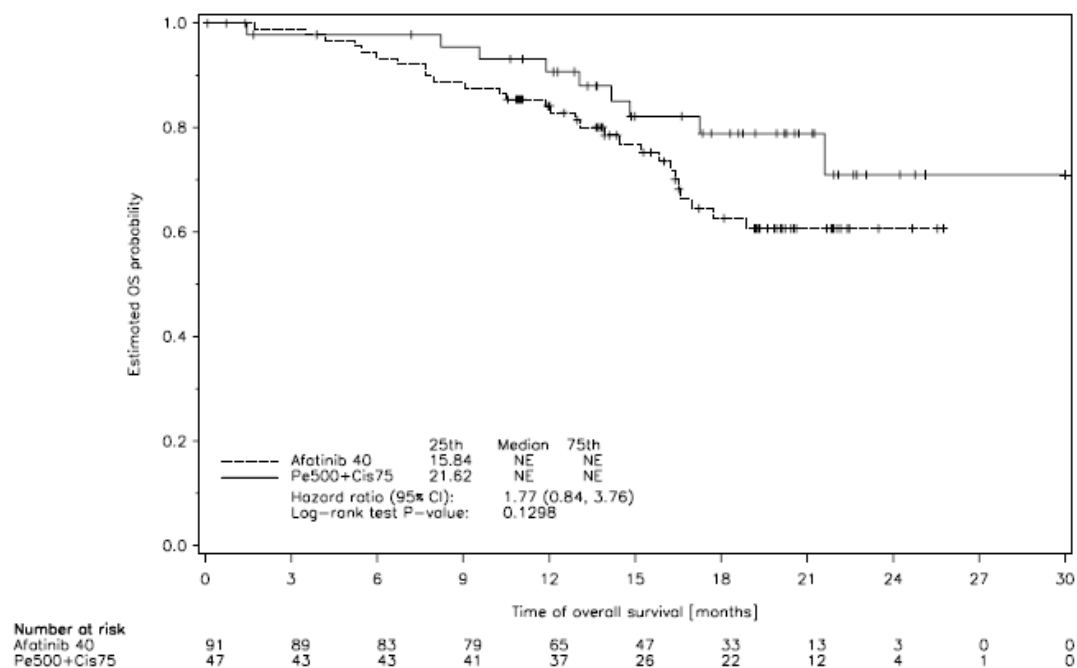


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Subgruppe: EGFR-Mutation: L858R) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; 1. Datenschnitt vom Februar 2012

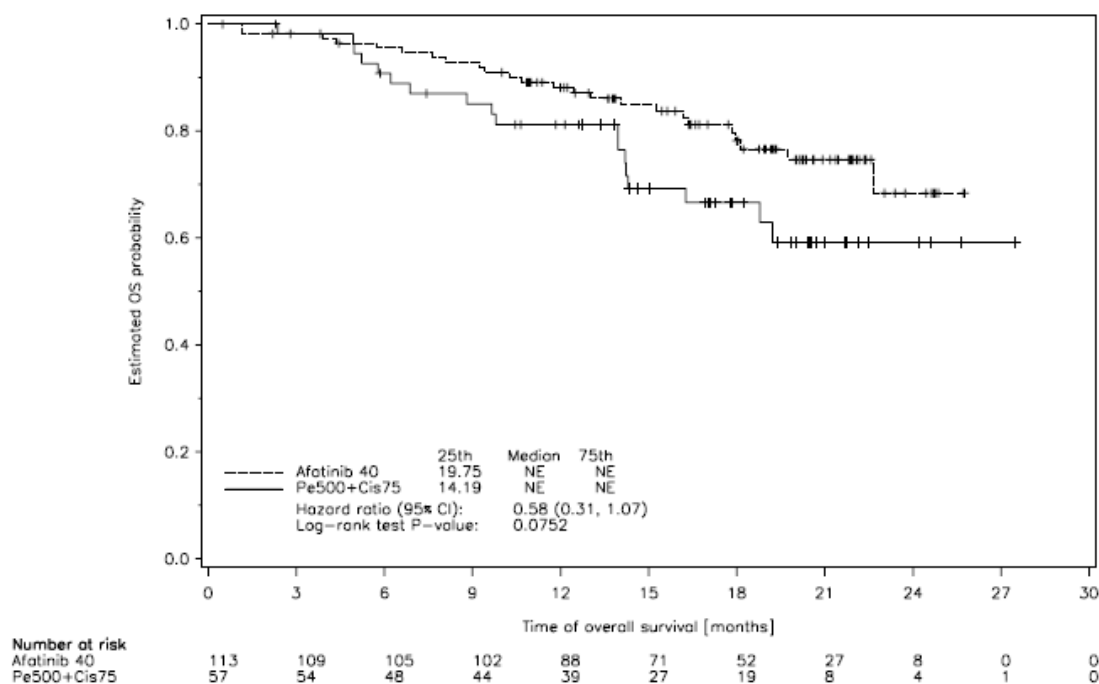


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Subgruppe: EGFR-Mutation: Del19) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; 1. Datenschnitt vom Februar 2012

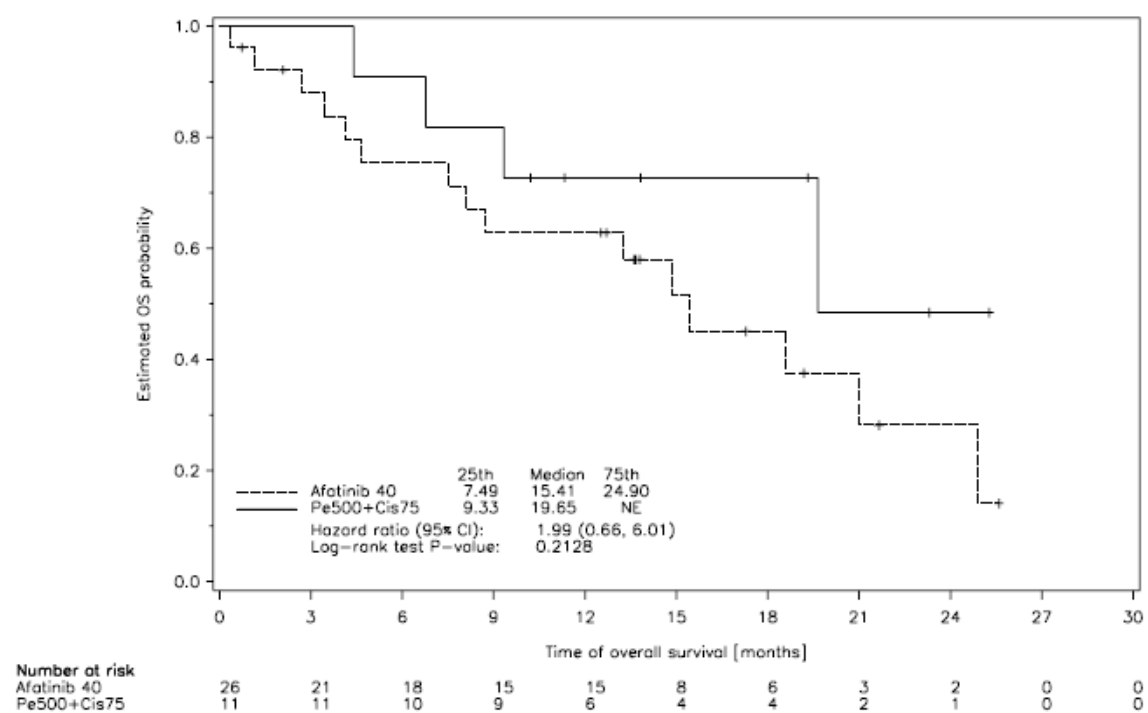


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Subgruppe: EGFR-Mutation: andere) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; 1. Datenschnitt vom Februar 2012

Anhang B – Übersicht über die Effektschätzer der Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 30: Übersicht der Effektschätzer zu den verschiedenen Operationalisierungen der Morbiditätsendpunkte – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie Endpunkt	Morbidität: Verbesserung der Symptomatik ^a		Morbidität: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik ^b	
	EORTC QLQ- C30 Symptomskalen	EORTC QLQ- LC13 Symptomskalen	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	EORTC QLQ- LC13 Symptomskalen
	RR [95 %-KI]; p-Wert (Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed)		HR [95 %-KI]; p-Wert (Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed)	
LUX-Lung 3				
Dyspnoe	0,67 [0,48; 0,93]; p = 0,020	0,60 [0,41; 0,86]; p = 0,006	0,48 [0,33; 0,68]; p < 0,001	0,68 [0,50; 0,93]; p = 0,015
Fatigue	0,71 [0,49; 1,04]; p = 0,077	-	0,69 [0,52; 0,92]; p = 0,009	-
Schlaflosigkeit	0,82 [0,62; 1,09]; p = 0,178	-	1,00 [0,70; 1,43]; p = 0,993	-
Schmerzen	0,83 [0,58; 1,18]; p = 0,292	-	0,82 [0,62; 1,10]; p = 0,191	-
Appetitverlust	0,86 [0,58; 1,27]; p = 0,442	-	0,84 [0,62; 1,13]; p = 0,241	-
Diarrhö	2,94 [1,43; 6,25]; p = 0,004	-	7,74 [5,15; 11,63]; p < 0,001	-
Übelkeit und Erbrechen	0,38 [0,19; 0,75]; p = 0,005	-	0,55 [0,40; 0,74]; p < 0,001	-
Verstopfung	0,75 [0,50; 1,11]; p = 0,144	-	0,73 [0,51; 1,04]; p = 0,077	-
Bluthusten	-	0,93 [0,48; 1,82]; p = 0,842	-	1,75 [0,89; 3,43]; p = 0,101
Husten	-	0,65 [0,49; 0,86]; p = 0,003	-	0,60 [0,41; 0,87]; p = 0,007
Schmerzen (Arm / Schulter)	-	0,59 [0,37; 0,93]; p = 0,022	-	0,94 [0,65; 1,34]; p = 0,721
Schmerzen (Brust)	-	0,81 [0,59; 1,10]; p = 0,171	-	0,65 [0,44; 0,94]; p = 0,023
Schmerzen (andere)	-	0,96 [0,67; 1,37]; p = 0,824	-	1,09 [0,78; 1,52]; p = 0,621
Haarausfall	-	0,61 [0,25; 1,47]; p = 0,274	-	0,61 [0,46; 0,81]; p < 0,001
Mundschmerzen	-	1,15 [0,52; 2,50]; p = 0,733	-	2,47 [1,86; 3,28]; p < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Übersicht der Effektschätzer zu den verschiedenen Operationalisierungen der Morbiditätsendpunkte – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1 (Fortsetzung)

Studie Endpunkt	Morbidität: Verbesserung der Symptomatik ^a		Morbidität: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik ^b	
	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen
	RR [95 %-KI]; p-Wert (Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed)		HR [95 %-KI]; p-Wert (Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed)	
periphere Neuropathie	-	0,83 [0,40; 1,75]; p = 0,630	-	1,24 [0,92; 1,67]; p = 0,156
Schluckbeschwerden	-	1,43 [0,71; 2,94]; p = 0,310	-	1,85 [1,31; 2,61]; p < 0,001
a: 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; Kehrwerte der Effektschätzer und der KI-Grenzen zur Veranschaulichung der Effektrichtung; Werte < 1 zugunsten von Afatinib; eigene Berechnung b: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität (generelle Symptome einer Krebserkrankung); QLQ-LC13: Fragebogen zur Lebensqualität (lungenkrebspezifische Symptome); RR: relatives Risiko				

Tabelle 31: Übersicht der Effektschätzer zu den verschiedenen Operationalisierungen der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie Endpunkt	EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ^a	EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ^b
	RR [95 %-KI]; p-Wert (Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed)	HR [95 %-KI]; p-Wert (Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed)
LUX-Lung 3		
globaler Gesundheitsstatus	0,79 [0,51; 1,22]; p = 0,278	1,01 [0,75; 1,37]; p = 0,930
emotionale Funktion	0,93 [0,67; 1,28]; p = 0,644	0,93 [0,65; 1,32]; p = 0,677
kognitive Funktion	0,91 [0,54; 1,54]; p = 0,728	0,77 [0,57; 1,04]; p = 0,086
körperliche Funktion	0,46 [0,26; 0,83]; p = 0,009	0,73 [0,54; 0,98]; p = 0,035
Rollenfunktion	0,88 [0,60; 1,28]; p = 0,498	0,93 [0,70; 1,24]; p = 0,617
soziale Funktion	0,98 [0,68; 1,43]; p = 0,920	0,97 [0,71; 1,31]; p = 0,823
a: 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; Kehrwerte der Effektschätzer und der KI-Grenzen zur Veranschaulichung der Effektrichtung; Werte < 1 zugunsten von Afatinib; eigene Berechnung b: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität (generelle Symptome einer Krebserkrankung); RR: relatives Risiko		

Anhang C – Ergebnisse für Subgruppen

Tabelle 32: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Verbesserung der Symptomatik nach Merkmal Alter, Geschlecht, EGFR-Mutation (Del19 / L858R / andere), ECOG-PS; RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie Merkmal Subgruppe	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert
LUX-Lung 3						
EORTC QLQ-C30						
Dyspnoe						
EGFR-Mutation						
L858R + Del19	195	89 (45,6)	96	26 (27,1)	0,59 [0,41; 0,85]	0,005
andere	23	5 (21,7)	11	5 (45,5)	2,08 [0,76; 5,88]	0,152
					Interaktion:	0,021
Ethnie						
asiatisch	158	71 (44,9)	79	18 (22,8)	0,51 [0,33; 0,79]	0,001
nicht-asiatisch	60	23 (38,3)	28	13 (46,4)	1,20 [0,72; 2,00]	0,474
					Interaktion:	0,010
Fatigue						
ECOG-PS						
0	88	26 (29,5)	40	5 (12,5)	0,42 [0,18; 1,02]	0,056
1	130	51 (39,2)	67	22 (32,8)	0,84 [0,56; 1,25]	0,388
					Interaktion:	0,159
EGFR-Mutation						
L858R	88	28 (31,8)	40	14 (35,0)	1,10 [0,65; 1,85]	0,720
Del19	107	45 (42,1)	56	9 (16,1)	0,38 [0,20; 0,72]	0,003
andere	23	4 (17,4)	11	4 (36,4)	2,08 [0,64; 6,67]	0,223
					Interaktion:	0,009
Schlaflosigkeit						
ECOG-PS						
0	88	39 (44,3)	39	10 (25,6)	0,58 [0,32; 1,04]	0,066
1	130	61 (46,9)	67	30 (44,8)	0,95 [0,69; 1,32]	0,776
					Interaktion:	0,135
EGFR-Mutation						
L858R	88	36 (40,9)	40	19 (47,5)	1,16 [0,77; 1,75]	0,477
Del19	107	57 (53,3)	55	17 (30,9)	0,58 [0,38; 0,89]	0,014
andere	23	7 (30,4)	11	4 (36,4)	1,19 [0,44; 3,23]	0,726
					Interaktion:	0,057

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Verbesserung der Symptomatik nach Merkmal Alter, Geschlecht, EGFR-Mutation (Del19 / L858R / andere), ECOG-PS; RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1 (Fortsetzung)

Studie Merkmal Subgruppe	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	
	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert
Schmerzen						
Alter						
< 65 Jahre	135	53 (39,3)	64	17 (26,6)	0,68 [0,43; 1,08]	0,095
≥ 65 Jahre	83	21 (25,3)	43	13 (30,2)	1,19 [0,67; 2,13]	0,551
					Interaktion:	0,133
Diarrhö						
Geschlecht						
weiblich	140	5 (3,6)	71	12 (16,9)	4,76 [1,72; 12,50]	0,002
männlich	78	6 (7,7)	36	4 (11,1)	1,45 [0,43; 4,76]	0,549
					Interaktion:	0,137
Übelkeit und Erbrechen						
ECOG-PS						
0	88	15 (17,0)	40	0 (0)	0,07 [0,00; 1,15]	0,063
1	130	33 (25,4)	67	9 (13,4)	0,53 [0,27; 1,04]	0,065
					Interaktion:	0,136
Verstopfung						
ECOG-PS						
0	88	20 (22,7)	39	12 (30,8)	1,35 [0,74; 2,50]	0,329
1	130	49 (37,7)	67	13 (19,4)	0,52 [0,30; 0,88]	0,015
					Interaktion:	0,019
EORTC QLQ-LC13						
Dyspnoe						
Geschlecht						
weiblich	140	59 (42,1)	71	13 (18,3)	0,43 [0,26; 0,74]	0,002
männlich	78	30 (38,5)	36	13 (36,1)	0,93 [0,56; 1,59]	0,811
					Interaktion:	0,037
EGFR-Mutation						
L858R + Del19	195	83 (42,6)	96	21 (21,9)	0,51 [0,34; 0,78]	0,002
andere	23	6 (26,1)	11	5 (45,5)	1,75 [0,68; 4,55]	0,249
					Interaktion:	0,020

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Verbesserung der Symptomatik nach Merkmal Alter, Geschlecht, EGFR-Mutation (Del19 / L858R / andere), ECOG-PS; RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1 (Fortsetzung)

Studie Merkmal Subgruppe	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	
	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert
Husten						
Alter						
< 65 Jahre	135	82 (60,7)	63	18 (28,6)	0,47 [0,31; 0,71]	< 0,001
≥ 65 Jahre	83	39 (47,0)	42	20 (47,6)	1,01 [0,68; 1,49]	0,947
					Interaktion:	0,007
ECOG-PS						
0	88	47 (53,4)	39	8 (20,5)	0,38 [0,20; 0,74]	0,004
1	130	74 (56,9)	66	30 (45,5)	0,8 [0,59; 1,09]	0,146
					Interaktion:	0,037
Schmerzen (Arm, Schulter)						
Alter						
< 65 Jahre	135	44 (32,6)	64	16 (25,0)	0,77 [0,47; 1,25]	0,288
≥ 65 Jahre	83	22 (26,5)	43	3 (7,0)	0,26 [0,08; 0,83]	0,023
					Interaktion:	0,084
Schmerzen (Brust)						
Geschlecht						
weiblich	140	60 (42,9)	71	20 (28,2)	0,66 [0,43; 1,00]	0,049
männlich	78	31 (39,7)	36	16 (44,4)	1,12 [0,71; 1,75]	0,631
					Interaktion:	0,089
ECOG-PS						
0	88	29 (33,0)	40	15 (37,5)	1,14 [0,69; 1,89]	0,612
1	130	62 (47,7)	67	21 (31,3)	0,66 [0,44; 0,98]	0,039
					Interaktion:	0,091
Ethnie						
asiatisch	158	68 (43,0)	79	32 (40,5)	0,94 [0,68; 1,30]	0,711
nicht-asiatisch	60	23 (38,3)	28	4 (14,3)	0,37 [0,14; 0,97]	0,024
					Interaktion:	0,066
Schmerzen (andere)						
ECOG-PS						
0	83	27 (32,5)	40	8 (20,0)	0,61 [0,31; 1,23]	0,169
1	124	39 (31,5)	58	22 (37,9)	1,20 [0,79; 1,82]	0,381
					Interaktion:	0,099

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Verbesserung der Symptomatik nach Merkmal Alter, Geschlecht, EGFR-Mutation (Del19 / L858R / andere), ECOG-PS; RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1 (Fortsetzung)

Studie Merkmal Subgruppe	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	
	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert
Mund- schmerzen						
Ethnie						
asiatisch	158	10 (6,3)	79	8 (10,1)	1,61 [0,66; 3,85]	0,299
nicht-asiatisch	58	6 (10,3)	27	1 (3,7)	0,36 [0,05; 2,86]	0,303
					Interaktion:	0,185
periphere Neuropathie						
Geschlecht						
weiblich	140	14 (10,0)	71	3 (4,2)	0,42 [0,13; 1,43]	0,164
männlich	78	8 (10,3)	36	6 (16,7)	1,61 [0,61; 4,35]	0,333
					Interaktion:	0,085
Schluck- beschwerden						
Ethnie						
asiatisch	158	11 (7,0)	79	11 (13,9)	2,00 [0,91; 4,35]	0,082
nicht-asiatisch	60	6 (10,0)	28	1 (3,6)	0,36 [0,05; 2,86]	0,302
					Interaktion:	0,121
a: 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; b: 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; eigene Berechnung EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität (generelle Symptome einer Krebserkrankung); QLQ-LC13: Fragebogen zur Lebensqualität (lungenkrebspezifische Symptome); RR: relatives Risiko						

Tabelle 33: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik nach Merkmal Alter, Geschlecht, EGFR-Mutation (Del19 / L858R / andere), ECOG-PS; RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie Merkmal Subgruppe	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	
	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert
LUX-Lung 3						
EORTC QLQ-C30						
Dyspnoe						
EGFR-Mutation						
L858R + Del19	204	68 (33,3)	104	52 (50,0)	0,39 [0,27; 0,56]	< 0,001
andere	26	15 (57,7)	11	3 (27,3)	2,84 [0,82; 9,83]	0,086
					Interaktion:	0,002 ^c
Alter						
< 65 Jahre	140	46 (32,9)	71	35 (49,3)	0,36 [0,23; 0,56]	< 0,001
≥ 65 Jahre	90	37 (41,1)	44	20 (45,5)	0,74 [0,43; 1,30]	0,294
					Interaktion:	0,054
Ethnie						
asiatisch	166	62 (37,3)	83	45 (54,2)	0,42 [0,28; 0,62]	< 0,001
nicht-asiatisch	64	21 (32,8)	32	10 (31,3)	0,75 [0,35; 1,62]	0,459
					Interaktion:	0,196
Fatigue						
Alter						
< 65 Jahre	140	83 (59,3)	71	48 (67,6)	0,53; [0,37; 0,76]	< 0,001
≥ 65 Jahre	90	63 (70,0)	44	32 (72,7)	0,99 [0,64; 1,51]	0,947
					Interaktion:	0,041
EGFR-Mutation						
L858R	91	52 (57,1)	47	27 (57,4)	0,69 [0,43; 1,11]	0,122
Del19	113	72 (63,7)	57	45 (78,9)	0,55 [0,37; 0,80]	0,002
andere	26	22 (84,6)	11	8 (72,7)	1,56 [0,69; 3,51]	0,282
					Interaktion:	0,077
Schlaflosigkeit						
EGFR-Mutation						
L858R	91	45 (49,5)	47	17 (36,2)	1,10 [0,63; 1,92]	0,745
Del19	113	51 (45,1)	57	23 (40,4)	0,70 [0,42; 1,16]	0,161
andere	26	18 (69,2)	11	5 (45,5)	2,08 [0,77; 5,63]	0,142
					Interaktion:	0,147

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik nach Merkmal Alter, Geschlecht, EGFR-Mutation (Del19 / L858R / andere), ECOG-PS; RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1 (Fortsetzung)

Studie Merkmal Subgruppe	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	
	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert
Schmerzen						
Alter						
< 65 Jahre	140	81 (57,9)	71	46 (64,8)	0,55 [0,38; 0,79]	0,001
≥ 65 Jahre	90	63 (70,0)	44	26 (59,1)	1,46 [0,92; 2,31]	0,106
					Interaktion:	0,002
Appetitverlust						
EGFR-Mutation						
L858R	91	52 (57,1)	47	28 (59,6)	0,62 [0,38; 0,99]	0,044
Del19	113	64 (56,6)	57	35 (61,4)	0,81 [0,53; 1,24]	0,333
andere	26	20 (76,9)	11	6 (54,5)	2,19 [0,87; 5,47]	0,087
					Interaktion:	0,058
Geschlecht						
weiblich	147	92 (62,2)	77	45 (58,4)	0,99 [0,69; 1,43]	0,975
männlich	83	44 (53,0)	38	24 (63,2)	0,57 [0,34; 0,95]	0,029
					Interaktion:	0,144
Diarrhö						
Alter						
< 65 Jahre	140	127 (90,7)	71	22 (31,0)	5,19 [3,27; 8,23]	< 0,001
≥ 65 Jahre	90	81 (90,0)	44	8 (18,2)	16,03 [7,25; 35,45]	< 0,001
					Interaktion:	0,042
Verstopfung						
Ethnie						
asiatisch	166	80 (48,2)	83	32 (38,6)	0,89 [0,59; 1,35]	0,578
nicht-asiatisch	64	22 (34,4)	32	16 (50,0)	0,37 [0,19; 0,73]	0,003
					Interaktion:	0,032
ECOG-PS						
0	92	47 (51,1)	41	15 (36,6)	1,07 [0,59; 1,92]	0,830
1	138	55 (39,9)	73	33 (45,2)	0,56 [0,36; 0,87]	0,009
					Interaktion:	0,097

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik nach Merkmal Alter, Geschlecht, EGFR-Mutation (Del19 / L858R / andere), ECOG-PS; RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1 (Fortsetzung)

Studie Merkmal Subgruppe	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	
	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert
EGFR-Mutation						
L858R	91	42 (46,2)	47	17 (36,2)	0,85 [0,48; 1,49]	0,563
Del19	113	43 (38,1)	57	25 (43,9)	0,52 [0,31; 0,86]	0,011
andere	26	17 (65,4)	11	6 (54,5)	1,34 [0,53; 3,42]	0,533
					Interaktion:	0,138
EORTC QLQ-LC13						
Dyspnoe						
EGFR-Mutation						
L858R + Del19	204	96 (47,1)	104	61 (58,7)	0,55 [0,40; 0,77]	< 0,001
andere	26	22 (84,6)	11	6 (54,5)	2,37 [0,96; 5,85]	0,055
					Interaktion:	0,003 ^c
Ethnie						
asiatisch	166	87 (52,4) ^c	83	53 (63,9) ^c	0,58 [0,41; 0,81]	0,002
nicht-asiatisch	64	31 (48,4) ^c	32	14 (43,8) ^c	1,00 [0,53; 1,89]	0,997
					Interaktion:	0,182
Husten						
Alter						
< 65 Jahre	140	43 (30,7) ^c	71	27 (38,0) ^c	0,40 [0,24; 0,66]	< 0,001
≥ 65 Jahre	90	35 (38,9) ^c	44	17 (38,6) ^c	0,86 [0,48; 1,55]	0,622
					Interaktion:	0,098
EGFR-Mutation						
L858R	91	29 (31,9) ^c	47	15 (31,9) ^c	0,65 [0,35; 1,22]	0,180
Del19	113	35 (31,0) ^c	57	23 (40,4) ^c	0,40 [0,23; 0,71]	0,001
andere	26	14 (53,8) ^c	11	6 (54,5) ^c	1,12 [0,43; 2,91]	0,822
					Interaktion:	0,156
Schmerzen (Arm, Schulter)						
Geschlecht						
weiblich	147	65 (44,2) ^c	77	31 (40,3) ^c	0,77 [0,50; 1,19]	0,240
männlich	83	44 (53,0) ^c	38	12 (31,6) ^c	1,34 [0,70; 2,56]	0,373
					Interaktion:	0,115

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik nach Merkmal Alter, Geschlecht, EGFR-Mutation (Del19 / L858R / andere), ECOG-PS; RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1 (Fortsetzung)

Studie Merkmal Subgruppe	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	
	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert
Schmerzen (Brust)						
Alter						
< 65 Jahre	140	42 (30,0) ^c	71	26 (36,6) ^c	0,53 [0,32; 0,87]	0,011
≥ 65 Jahre	90	37 (41,1) ^c	44	19 (43,2) ^c	0,88 [0,50; 1,53]	0,649
					Interaktion:	0,163
EGFR-Mutation						
L858R	91	31 (34,1) ^c	47	21 (44,7) ^c	0,56 [0,32; 0,98]	0,041
Del19	113	37 (32,7) ^c	57	21 (36,8) ^c	0,56 [0,32; 0,98]	0,039
andere	26	11 (42,3) ^c	11	3 (27,3) ^b	2,13 [0,59; 7,65]	0,238
					Interaktion:	0,150
Haarausfall						
ECOG-PS						
0	92	57 (62,0) ^c	41	32 (78,0) ^c	0,44 [0,28; 0,68]	< 0,001
1	138	97 (70,3) ^c	73	45 (61,6) ^c	0,79 [0,55; 1,13]	0,196
					Interaktion:	0,028
periphere Neuropathie						
Alter						
< 65 Jahre	140	88 (62,9) ^c	71	38 (53,5) ^c	0,98 [0,66; 1,44]	0,897
≥ 65 Jahre	90	67 (74,4) ^c	44	26 (59,1) ^c	1,63 [1,03; 2,57]	0,035
					Interaktion:	0,094

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik nach Merkmal Alter, Geschlecht, EGFR-Mutation (Del19 / L858R / andere), ECOG-PS; RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1 (Fortsetzung)

Studie Merkmal Subgruppe	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	
	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert
Schluck- beschwerden						
Alter						
< 65 Jahre	140	79 (56,4) ^c	71	26 (36,6) ^c	1,46 [0,93; 2,27]	0,097
≥ 65 Jahre	90	63 (70,0) ^c	44	17 (38,6) ^c	2,48 [1,45; 4,25]	< 0,001
					Interaktion:	0,130
EGFR-Mutation						
L858R	91	61 (67,0) ^c	47	12 (25,5) ^c	3,07 [1,65; 5,72]	< 0,001
Del19	113	66 (58,4) ^c	57	25 (43,9) ^c	1,31 [0,82; 2,09]	0,258
andere	26	15 (57,7) ^c	11	6 (54,5) ^c	1,39 [0,54; 3,59]	0,498
					Interaktion:	0,093
a: Darstellung der Patienten mit Ereignis, da mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Dossier nicht angegeben						
b: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.						
c: eigene Berechnung						
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio;						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; QLQ-C30:						
Fragebogen zur Lebensqualität (generelle Symptome einer Krebserkrankung); QLQ-LC13: Fragebogen zur						
Lebensqualität (lungenkrebspezifische Symptome)						

Tabelle 34: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Merkmal Alter, Geschlecht, EGFR-Mutation (Del19 / L858R / andere), ECOG-PS; RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie Merkmal Subgruppe	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	
	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert
LUX-Lung 3						
EORTC QLQ-C30						
globaler Gesundheits- status						
Alter						
< 65 Jahre	135	40 (29,6)	64	11 (17,2)	0,58 [0,32; 1,05]	0,074
≥ 65 Jahre	83	17 (20,5)	43	11 (25,6)	1,25 [0,65; 7,14]	0,511
					Interaktion:	0,091
ECOG-PS						
0	88	25 (28,4)	40	2 (5,0)	0,18 [0,04; 0,71]	0,014
1	130	32 (24,6)	67	20 (29,9)	1,22 [0,75; 1,96]	0,426
					Interaktion:	0,005
kognitive Funktion						
EGFR-Mutation						
L858R	88	16 (18,2)	40	6 (15,0)	0,83 [0,35; 1,96]	0,661
Del19	107	20 (18,7)	56	7 (12,5)	0,67 [0,30; 1,49]	0,323
andere	23	2 (86,7)	11	4 (36,4)	4,17 [0,90; 20,00]	0,068
					Interaktion:	0,111
körperliche Funktion						
Alter						
< 65 Jahre	135	41 (30,4)	64	7 (11,0)	0,36 [0,17; 0,76]	0,007
≥ 65 Jahre	83	12 (14,5)	43	5 (11,6)	0,81 [0,30; 2,13]	0,662
					Interaktion:	0,197
ECOG-PS						
0	88	16 (18,2)	40	0 (0,0)	0,07 [0,00; 1,08]	0,056
1	130	37 (28,5)	67	12 (17,9)	0,63 [0,35; 1,12]	0,118
					Interaktion:	0,087

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Merkmal Alter, Geschlecht, EGFR-Mutation (Del19 / L858R / andere), ECOG-PS; RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1 (Fortsetzung)

Studie Merkmal Subgruppe	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	
	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert
EGFR-Mutation						
L858R	88	20 (22,7)	40	4 (10,0)	0,44 [0,16; 1,20]	0,110
Del19	107	29 (27,1)	56	5 (8,9)	0,33 [0,13; 0,81]	0,015
andere	23	4 (17,4)	11	3 (27,3)	1,56 [0,42; 5,88]	0,502
					Interaktion:	0,143
Rollenfunktion						
Alter						
< 65 Jahre	135	48 (35,6)	64	12 (18,8)	0,53 [0,30; 0,92]	0,025
≥ 65 Jahre	83	17 (20,5)	43	16 (37,2)	1,82 [1,02; 3,23]	0,042
					Interaktion:	0,002
EGFR-Mutation						
L858R	88	24 (27,3)	40	10 (25,0)	0,92 [0,49; 1,72]	0,789
Del19	107	36 (33,6)	56	13 (23,2)	0,69 [0,40; 1,19]	0,183
andere	23	5 (21,7)	11	5 (45,5)	2,08 [0,76; 5,88]	0,152
					Interaktion:	0,165
soziale Funktion						
Alter						
< 65 Jahre	134	46 (34,3)	64	17 (26,6)	0,78 [0,48; 1,23]	0,285
≥ 65 Jahre	83	16 (19,3)	43	13 (30,2)	1,56 [0,83; 2,94]	0,163
					Interaktion:	0,079
a: 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; b: Ereignisanteil Afatinib / Chemotherapie; Kehrwerte der Effektschätzer und der KI-Grenzen zur Veranschaulichung der Effektrichtung im Vergleich mit Operationalisierung „Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität“; Werte < 1 zugunsten von Afatinib EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität (generelle Symptome einer Krebserkrankung); RR: relatives Risiko						

Tabelle 35: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Merkmal Alter, Geschlecht, EGFR-Mutation (Del19 / L858R / andere), ECOG-PS, Ethnie; RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie Merkmal Subgruppe	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	
	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert
LUX-Lung 3						
EORTC QLQ-C30						
globaler Gesundheits- status						
Alter						
< 65 Jahre	140	80 (57,1)	71	42 (59,2)	0,72 [0,49; 10,5]	0,082
≥ 65 Jahre	90	62 (68,9)	44	23 (52,3)	1,65 [1,02; 2,66]	0,040
					Interaktion:	0,009
EGFR-Mutation						
L858R	91	54 (59,3)	47	23 (48,9)	1,08 [0,66; 1,78]	0,750
Del19	113	68 (60,1)	57	37 (64,9)	0,76 [0,51; 1,15]	0,195
andere	26	20 (76,9)	11	5 (45,5)	2,45 [0,91; 6,59]	0,068
					Interaktion:	0,063
kognitive Funktion						
EGFR-Mutation						
L858R	91	58 (63,7)	47	30 (63,8)	0,56 [0,36; 0,88]	0,011
Del19	113	66 (58,4)	57	32 (56,1)	0,88 [0,57; 1,36]	0,565
andere	26	18 (69,2)	11	6 (54,5)	1,48 [0,59; 3,75]	0,401
					Interaktion:	0,145
körperliche Funktion						
Alter						
< 65 Jahre	140	75 (53,6)	71	43 (60,6)	0,54 [0,37; 0,79]	0,001
≥ 65 Jahre	90	60 (66,7)	44	27 (61,4)	1,03 [0,65; 1,63]	0,900
					Interaktion:	0,033
EGFR-Mutation						
L858R	91	58 (63,7)	47	25 (53,2)	0,85 [0,53; 1,36]	0,492
Del19	113	57 (50,4)	57	39 (68,4)	0,49 [0,32; 0,74]	< 0,001
andere	26	20 (76,9)	11	6 (54,5)	1,98 [0,79; 4,94]	0,137
					Interaktion:	0,006

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Merkmal Alter, Geschlecht, EGFR-Mutation (Del19 / L858R / andere), ECOG-PS, Ethnie; RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1 (Fortsetzung)

Studie Merkmal Subgruppe	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	
	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert
Ethnie						
asiatisch	166	107 (64,5)	83	50 (60,2)	0,83 [0,59; 1,17]	0,284
nicht-asiatisch	64	28 (43,8)	32	20 (62,5)	0,41 [0,22; 0,73]	0,002
					Interaktion:	0,042
Rollenfunktion						
Alter						
< 65 Jahre	140	85 (60,7)	71	45 (63,4)	0,60 [0,41; 0,87]	0,006
≥ 65 Jahre	90	67 (74,7)	44	25 (56,8)	1,46 [0,92; 2,31]	0,107
					Interaktion:	0,005
Ethnie						
asiatisch	166	122 (73,5)	83	51 (61,4)	1,06 [0,76; 1,47]	0,723
nicht-asiatisch	64	30 (46,9)	32	19 (59,4)	0,47 [0,26; 0,84]	0,010
					Interaktion:	0,015
soziale Funktion						
Ethnie						
asiatisch	166	101 (60,8)	83	44 (53,0)	1,04 [0,73; 1,49]	0,825
nicht-asiatisch	64	32 (50,0)	32	18 (56,3)	0,67 [0,37; 1,21]	0,180
					Interaktion:	0,200
a: Darstellung der Patienten mit Ereignis, da mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Dossier nicht angegeben						
b: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.						
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio;						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;						
QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität (generelle Symptome einer Krebserkrankung)						

Anhang D– Unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades 3, die in ≥ 1 % der Patienten eines Behandlungsarmes auftraten

Tabelle 36: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed

Studie Endpunkt ^a	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
LUX-Lung 3				
UE mit CTCAE Grad = 3, die in ≥ 1 % aller Patienten einer Behandlungsgruppe auftraten				
Akne	229	4 (1,7)	111	0 (0,0)
Anämie	229	4 (1,7)	111	5 (4,5)
Appetitverlust	229	10 (4,4)	111	4 (3,6)
Asthenie	229	2 (0,9)	111	4 (3,6)
Dehydration	229	4 (1,7)	111	0 (0,0)
Diarrhö	229	34 (14,8)	111	2 (1,8)
Erbrechen	229	10 (4,4)	111	3 (2,7)
Fatigue	229	5 (2,2)	111	11 (9,9)
Hand-Fuß-Syndrom	229	3 (1,3)	111	0 (0,0)
Harnwegsinfektion	229	3 (1,3)	111	0 (0,0)
Hautausschlag	229	30 (13,1)	111	0 (0,0)
Hyperglykämie	229	1 (0,4)	111	2 (1,8)
Hypokalämie	229	5 (2,2)	111	3 (2,7)
Hypokalzämie	229	1 (0,4)	111	2 (1,8)
Hyponatriämie	229	4 (1,7)	111	5 (4,5)
Leukopenie	229	1 (0,4)	111	9 (8,1)
Lymphopenie	229	1 (0,4)	111	2 (1,8)
Paronychie	229	26 (11,4)	111	0 (0,0)
Neutropenie	229	2 (0,9)	111	18 (16,2)
Pleuraerguss	229	3 (1,3)	111	1 (0,9)
Rückenschmerzen	229	0 (0,0)	111	2 (1,8)
Schleimhautentzündung	229	7 (3,1)	111	0 (0,0)
Schmerz in Extremitäten	229	0 (0,0)	111	2 (1,8)
Stomatitis	229	10 (4,4)	111	1 (0,9)
Übelkeit	229	3 (1,3)	111	4 (3,6)
a: Daten des ersten Datenschnittes vom 09.02.2012				
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis				

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Jacobs, Georg	nein	ja / nein	nein / nein	ja / nein	nein	ja

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?