

IQWiG-Berichte – Nr. 318

Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A15-17
Version: 1.0
Stand: 13.08.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.05.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-17

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:

- Ingo Schmidt-Wolf, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Bonn, Universitätsklinikum Bonn

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:

- Simone Johner
- Andreas Gerber-Grote
- Florina Kerekes
- Marco Knelangen
- Sarah Mostardt
- Regine Potthast
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi

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	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	4
2.2 Fragestellung	13
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	14
2.3.1 Fragestellung 1: nicht vorbehandelte Patienten.....	14
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	14
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	15
2.3.2 Fragestellung 2: mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelte Patienten	24
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	24
2.4.1 Fragestellung 1: nicht vorbehandelte Patienten.....	24
2.4.1.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	24
2.4.1.2 Verzerrungspotenzial	26
2.4.1.3 Ergebnisse.....	27
2.4.1.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	35
2.4.2 Fragestellung 2: mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelte Patienten	45
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	45
2.5.1 Fragestellung 1: nicht vorbehandelte Patienten.....	45
2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	45
2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	50
2.5.2 Fragestellung 2: mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelte Patienten	53
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	53
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	55
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	57

2.7.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1).....	57
2.7.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)	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.....	64
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	64
2.7.2.3.2	Studienpool	67
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	69
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	71
2.7.2.4.3	Ergebnisse	74
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	81
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	81
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	82
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	82
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	82
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	83
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	85
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	85
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	86
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	86
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	86
3	Kosten der Therapie	87
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	87
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	87
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	87
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	87

3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	90
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	90
3.2.1	Behandlungsdauer	91
3.2.2	Verbrauch	91
3.2.3	Kosten.....	92
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	92
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	93
3.2.6	Versorgungsanteile	93
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	93
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	94
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	94
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	94
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	94
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	95
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	95
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	95
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	97
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	98
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	100
6	Literatur	102
	Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben.....	108
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen, naive Proportionen von Patienten mit Ereignissen	113
	Anhang C – Weitere Ergebnisse zur Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR- Mutationen	119
	Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	121

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Afatinib	5
Tabelle 3: Afatinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	12
Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Afatinib	13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	16
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	17
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	19
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed, ECOG-PS 0-1	21
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT , direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	23
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed, ECOG-PS 0-1	24
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed, ECOG-PS 0-1	25
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT , direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	26
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	28
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	29
Tabelle 16: Ergebnisse (Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG- PS 0-1	31
Tabelle 17: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	32
Tabelle 18: Subgruppen (Endpunkt Gesamtüberleben) RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	37
Tabelle 19: Subgruppen (Morbidität: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik) RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	39
Tabelle 20: Subgruppen (Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität), RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1	41
Tabelle 21: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1)	46

Tabelle 22: Effekte von Afatinib für das Subgruppenmerkmal Del19 (Kategorie: EGFR-Mutation); nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1	51
Tabelle 23: Effekte von Afatinib für das Subgruppenmerkmal L858R (Kategorie: EGFR-Mutation); nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1	52
Tabelle 24: Effekte von Afatinib für das Subgruppenmerkmal andere (Kategorie: EGFR-Mutation); nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1	53
Tabelle 25: Afatinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	54
Tabelle 26: Zweckmäßige Vergleichstherapien des G-BA und des pU	58
Tabelle 27: Häufigste schwere UE (CTCAE Grad = 3), die in ≥ 5 % aller Patienten einer Behandlungsgruppe auftraten – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	79
Tabelle 28: Afatinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	96
Tabelle 29: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	97
Tabelle 30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	98
Tabelle 31: Häufige UE (≥ 15 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1)	113
Tabelle 32: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3 , ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1)	115
Tabelle 33: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1)	116
Tabelle 34: Abbruch wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1)	118
Tabelle 35: EGFR-Mutationstypen der Patienten der Studie LUX-Lung 3 – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1)	119
Tabelle 36: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Gesamtüberleben nach Merkmal EGFR-Mutation, RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1)	120

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Gesamtpopulation) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1); 2. Datenschnitt vom Januar 2013	108
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Subgruppenmerkmal: EGFR-Mutation: Del19) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1); 2. Datenschnitt vom Januar 2013	109
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Subgruppenmerkmal: EGFR-Mutation: L858R) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1); 2. Datenschnitt vom Januar 2013	109
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Subgruppenmerkmal: EGFR-Mutation: andere) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1); 2. Datenschnitt vom Januar 2013	110
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Gesamtpopulation) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1); 3. Datenschnitt vom November 2013.....	110
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Subgruppenmerkmal: EGFR-Mutation: Del19) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1); 3. Datenschnitt vom November 2013.....	111
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Subgruppenmerkmal: EGFR-Mutation: L858R) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1); 3. Datenschnitt vom November 2013.....	111
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Subgruppenmerkmal: EGFR-Mutation: andere) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1); 3. Datenschnitt vom November 2013.....	112

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CTCAE	Common Technology Criteria for Adverse Events
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
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
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KI _o	obere Grenze des Konfidenzintervalls
NSCLC	non-small-cell lung cancer (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PFS	progressionsfreies Überleben
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 Internationale Contre le Cancer

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 13.05.2015 übermittelt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 15.11.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 08.05.2014 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.05.2015 aus. Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Afatinib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Afatinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

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 pU 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 3A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4A (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 3A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3A, 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 des pharmazeutischen Unternehmers	
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 3A, 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 13.05.2015 übermittelt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 15.11.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 08.05.2014 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.05.2015 aus.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Epidermal-Growth-Factor-Receptor-Tyrosinkinase-Inhibitor(EGFR-TKI)-naiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Diese ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Afatinib

Fragestellung	Teilpopulation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	nicht vorbehandelte Patienten oder nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0,1 oder 2 nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2	Gefitinib oder Erlotinib ^c oder Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie) Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
2	Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie	Gefitinib oder Erlotinib oder Docetaxel oder Pemetrexed
a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. b: Dargestellt ist 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. c: Gefitinib oder Erlotinib sind als zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Patientengruppe anzusehen, unabhängig vom ECOG-PS. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union Internationale Contre le Cancer		

Der pU folgte bei seiner Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA. Für Patienten ohne Vorbehandlung mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 legte er die Kombinationsbehandlung Cisplatin + Pemetrexed als Vergleichstherapie fest. Unterstützend benannte der pU Cisplatin + Gemcitabin als Vergleichstherapie. Für Patienten ohne Vorbehandlung mit einem ECOG-PS von 2 benannte der pU Erlotinib oder Gefitinib als Vergleichstherapie.

Für die Teilpopulation der mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelten Patienten wählte der pU Gefitinib oder Erlotinib als Vergleichstherapie und folgte damit ebenfalls der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Fragestellung 1: nicht vorbehandelte Patienten

In die Nutzenbewertung wurde die Studie LUX-Lung 3 (Zulassungsstudie von Afatinib) eingeschlossen. Diese Studie wurde bereits im Dossier vom 15.11.2013 für die erste Nutzenbewertung von Afatinib vorgelegt (Auftrag A13-41). Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt der pU in seinem Dossier vom 13.05.2015 die Ergebnisse eines neuen Datenschnitts der Studie LUX-Lung 3 dar.

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 zunächst mit einer Dosis von 40 mg/Tag eingesetzt. Dosisanpassungen waren erlaubt und erfolgten ohne relevante Abweichung von den Anforderungen der Fachinformation. Die Behandlung mit Afatinib wurde solange durchgeführt, 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 bei Unverträglichkeit konnte die Behandlung vorzeitig abgebrochen werden. Die Dosis von Cisplatin betrug hierbei 75 mg/m² Körperoberfläche, die Dosis von Pemetrexed 500 mg/m² Körperoberfläche.

Primärer Endpunkt der Studie LUX-Lung 3 war das progressionsfreie Überleben (PFS). Die Daten aller Patienten flossen auch nach Beendigung der Studienmedikation und möglichem 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 Behandlungsende erhoben, Daten zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Therapiewechsel.

Insgesamt lagen Daten zu 3 Datenschnitten vor: Der 1. Datenschnitt (Februar 2012) und der 3. Datenschnitt (November 2013) waren primär für die finale Analyse von PFS bzw. Gesamtüberleben geplant. Für die Erhebung des Gesamtüberlebens wurde von den Zulassungsbehörden ein zusätzlicher Datenschnitt (2. Datenschnitt, Januar 2013) angefordert. Dieser und der 1. Datenschnitt waren Grundlage für die erste Nutzenbewertung von Afatinib (Auftrag A13-41). Zur vorliegenden Nutzenbewertung wurden primär die Daten des 3.

Datenschnitts herangezogen. Nur für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden zur Erhöhung der Aussagekraft der Ergebnisse ergänzend die Ergebnisse des 2. Datenschnitts betrachtet.

In die Studie LUX-Lung 3 wurden ausschließlich nicht vorbehandelte Adenokarzinom-Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1, nicht aber mit ECOG-PS 2 eingeschlossen. Dem entsprechend liegen für die Fragestellung 1 nur Daten zur Teilpopulation von nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 vor.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie LUX-Lung 3 als niedrig eingestuft. Aus dieser Studie konnten maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung für den 3. Datenschnitt als hoch eingestuft. Ausschlaggebend war der zu diesem Zeitpunkt mögliche relevante Einfluss des gerichteten Behandlungswechsels von Patienten des Chemotherapie-Arms auf eine Afatinibbehandlung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben zum 2. Datenschnitt wurde hingegen als niedrig angesehen. Aus diesen Gründen wurden die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben in der Gesamtschau des 2. und 3. Datenschnitts bewertet.

Für die Endpunkte der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Maßgeblich hierfür waren das offene Studiendesign sowie die Kombination von potenziell informativen Zensierungen und stark unterschiedlichen Behandlungszeiten (Median: 336 Tage im Afatinib-Arm und 105 Tage im Cisplatin + Pemetrexed-Arm), die wahrscheinlich mit stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten einhergingen, da die Erhebung der Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils nur bis zur Progression bzw. bis zum Start einer Folgetherapie erfolgte. Somit konnten für diese Endpunkte maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Für die UE waren die Unterschiede in den Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen vermutlich gravierender als für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, da die UE nur innerhalb des prädefinierten Zeitraums von 28 Tagen nach Behandlungsende erhoben wurden (336 + 28 Tage im Afatinib-Arm vs. 105 + 28 Tage im Cisplatin + Pemetrexed-Arm). Dies führte dazu, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung keine quantitative Aussage zum Ausmaß des Schadens von Afatinib getroffen wurde. Die im Bericht getroffenen qualitativen Aussagen basieren auf den naiven Proportionen für die als relevant angesehenen Schadenendpunkte.

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 EGFR-Mutation Del19 ergibt sich in der

Gesamtschau von 2. und 3. Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed. Für Patienten mit EGFR-Mutation L858R gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für diese Patienten damit nicht belegt. Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen ergibt sich in der Gesamtschau von 2. und 3. Datenschnitt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

Morbidität (Symptome)

Die Morbidität der Patienten wurde mit den Symptomskalen der krankheitsspezifischen Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (QLQ-LC13) erfasst.

Für die Endpunkte **Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Husten und Haarausfall** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Daraus ergibt sich für die Symptome Übelkeit und Erbrechen, Husten und Haarausfall jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für den Endpunkt **Dyspnoe** zeigte sich zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutationsstatus. Daraus ergibt sich für Patienten mit Del19- oder L858R-EGFR-Mutation ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für die Endpunkte **Fatigue und Schmerzen (Brust)** zeigte sich ebenfalls für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Das Ausmaß des Effekts war bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkten nicht mehr als geringfügig.

Für die Endpunkte **Schmerzen und Obstipation** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für **Schmerzen** zeigte sich gleichzeitig ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter, für **Obstipation** durch das Merkmal Ethnie. Hieraus ergibt sich für die Patienten der Altersgruppe < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Schmerzen, für Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für den Endpunkt Obstipation ergibt sich für nicht asiatische Patienten ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, für asiatische Patienten ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte **Diarrhö, Mundschmerzen und Schluckbeschwerden** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von

Afatinib. Somit ergibt sich für diese Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Endpunkte **Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Bluthusten, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere)** und **periphere Neuropathie** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt **Appetitverlust** zeigte sich zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutationsstatus. Für keine der Subgruppen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bzw. nicht mehr als geringfügige Effekte. Somit ergibt sich für keinen der Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte jeweils nicht belegt.

Morbidität (Gesundheitszustand)

Die Ergebnisse zur VAS des EQ-5D wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen, da zu dieser vom pU keine Subgruppenergebnisse vorgelegt wurden, obwohl sich bei der Symptomatik (Kategorie: Morbidität) mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 relevante Effektmodifikationen zeigten. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für den Endpunkt **körperliche Funktion** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Für diesen Endpunkt wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Endpunkte **globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion, kognitive Funktion, Rollenfunktion** und **soziale Funktion** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Endpunkte emotionale Funktion, kognitive Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für den Endpunkt **globaler Gesundheitsstatus** zeigte sich zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Für Patienten der Altersgruppe ≥ 65 Jahre zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten < 65 Jahre zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Die zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauer ermöglichte auf Grundlage der vorliegenden Daten keine quantitative Bewertung eines möglichen Schadens von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden für die UE lediglich qualitative Aussagen auf Basis der naiven Proportionen getroffen.

Hinsichtlich der Endpunkte **SUE**, **Abbruch wegen UE** und **schwere UE** (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigten sich auf Basis der naiven Proportionen keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den jeweiligen Raten des Afatinib- und des Chemotherapie-Arms. Für diese Endpunkte war lediglich eine Aussage dahin gehend ableitbar, dass sich trotz der erheblich längeren Beobachtungsdauer von Afatinib in den vorgelegten Daten kein Unterschied zuungunsten von Afatinib zeigte. Damit ist ein höherer oder geringerer Schaden von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed für diese Endpunkte nicht belegt.

Fragestellung 2: mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelte Patienten

Für die Fragestellung Afatinib versus Erlotinib oder Gefitinib bei mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelten Patienten lagen keine verwertbaren 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 wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: nicht vorbehandelte Patienten

Die Ergebnisse zeigten eine relevante Effektmodifikation durch den EGFR-Mutationsstatus für den Endpunkt Gesamtüberleben. Im Folgenden wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 daher für die 3 verschiedenen Mutationsstatus separat dargestellt.

Für Patienten mit Del19-EGFR-Mutation gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Hinsichtlich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich für diese Subgruppe Anhaltspunkte für positive und negative Effekte von Afatinib, wobei die Zahl der positiven Effekte überwiegt. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit der Effekte sind dabei für alle Endpunkte aus diesen beiden Kategorien geringer als für den Endpunkt Gesamtüberleben. Die Effekte sind nur vereinzelt abhängig von Alter und Ethnie, führen aber nicht zu einer unterschiedlichen Einschätzung des Zusatznutzens für die betrachteten Subgruppen. In der Zusammenschau der Effekte ergibt sich für die Subgruppe der Patienten mit einer Del19-EGFR-Mutation somit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed.

In der Subgruppe der Patienten mit L858R-EGFR-Mutation ist für den Endpunkt Gesamtüberleben weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen belegt. Hinsichtlich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich für diese Subgruppe Anhaltspunkte für positive und negative Effekte von Afatinib, wobei die Zahl der positiven Effekte überwiegt. Die Effekte sind nur vereinzelt abhängig von Alter und Ethnie, führen aber nicht zu einer unterschiedlichen Einschätzung des Zusatznutzens für die betrachteten Subgruppen. In der Gesamtschau ergibt sich somit für Patienten mit einer L858R-EGFR-Mutation ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als Del19 oder L858R gibt es einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Afatinib für den Endpunkt Gesamtüberleben. Hinsichtlich Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen sich Anhaltspunkte für positive und negative Effekte von Afatinib, wobei die Zahl der positiven Effekte überwiegt. Dies ist aber nicht ausreichend, um die negativen Effekte, insbesondere hinsichtlich des Gesamtüberlebens, vollständig aufzuwiegen. Die Effekte sind vereinzelt abhängig von Alter und Ethnie, führen aber nicht zu einer unterschiedlichen Einschätzung des Zusatznutzens für die betrachteten Subgruppen. Insgesamt ergibt sich für die Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als Del19 oder L858R ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zur Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit einem ECOG-PS von 2 liegen keine relevanten Daten zum Vergleich von Afatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patienten nicht belegt.

Fragestellung 2: mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelte Patienten

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

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib.

Tabelle 3: Afatinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Therapielinie	Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte Patienten	ECOG-PS 0-1	Gefitinib oder Erlotinib oder Cisplatin + (Vinorelbin, Gemcitabin , Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) oder Carboplatin + (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)	EGFR-Mutation Del19	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
			EGFR-Mutation L858R	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
			andere ^b EGFR-Mutationen	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	ECOG-PS 2	Gefitinib oder Erlotinib oder alternativ zu den unter ECOG-PS 0-1 angegebenen Kombinationstherapien: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin	Zusatznutzen nicht belegt	
Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie		Gefitinib oder Erlotinib oder Docetaxel oder Pemetrexed	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. Die Vergleichstherapie Cisplatin + Gemcitabin wurde vom pU vergleichend herangezogen b: nicht ausschließlich L858R-, nicht ausschließlich Del19-EGFR-Mutation ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer				

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 des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Epidermal-Growth-Factor-Receptor-Tyrosinkinase-Inhibitor(EGFR-TKI)-naiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Diese ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Afatinib

Fragestellung	Teilpopulation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie
1	nicht vorbehandelte Patienten oder nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2 nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2	Gefitinib oder Erlotinib ^b oder Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie) Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
2	Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie	Gefitinib oder Erlotinib oder Docetaxel oder Pemetrexed
a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. b: Gefitinib oder Erlotinib sind als zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Patientengruppe anzusehen, unabhängig vom ECOG-PS. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union Internationale Contre le Cancer		

Der pU folgte bei seiner Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA, auch wenn er nicht sämtliche vom G-BA genannten Optionen als zweckmäßig betrachtete. Für Patienten ohne Vorbehandlung mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 legte er die Kombinationsbehandlung Cisplatin + Pemetrexed als Vergleichstherapie fest. Unterstützend benannte der pU Cisplatin + Gemcitabin als Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.7.1). Für Patienten ohne Vorbe-

handlung mit einem ECOG-PS von 2 eröffnete der pU eine separate Fragestellung und benannte Erlotinib oder Gefitinib als Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.7.1). Die vom pU ausgewählten Vergleichstherapien befinden sich somit unter den vom G-BA festgelegten Optionen für die jeweiligen Teilpopulationen.

Für die Teilpopulation der mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelten Patienten wählte der pU Gefitinib oder Erlotinib als Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.7.1) und folgte damit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings schloss der pU für diese Fragestellung alle Patienten mit Zweit- und Folgelinientherapie ein und schränkte die Patientenpopulation nicht auf solche Patienten ein, die mit nur einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelt waren.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Afatinib (Stand zum 17.02.2015)
- bibliografische Recherchen zu Afatinib (letzte Suche am 16.02.2015)
- Suchen in Studienregistern zu Afatinib (letzte Suche am 17.02.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Afatinib (letzte Suche am 29.05.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Fragestellung 1: nicht vorbehandelte Patienten

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie LUX-Lung 3 eingeschlossen. Diese Studie wurde bereits im Dossier vom 15.11.2013 für die erste Nutzenbewertung von Afatinib vorgelegt (Auftrag A13-41 [3]). Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt der pU in seinem Dossier vom 13.05.2015 die Ergebnisse eines neuen Datenschnitts der Studie LUX-Lung 3 dar.

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.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

In die Studie LUX-Lung 3 wurden ausschließlich nicht vorbehandelte Adenokarzinom-Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1, nicht aber mit ECOG-PS 2 eingeschlossen. Dementsprechend liegen für die Fragestellung 1 nur Daten zur Teilpopulation von nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 vor.

Neben der Studie LUX-Lung 3 schloss 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 sollten 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 legte keine geeigneten Analysen zum Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie LUX-Lung 6 auf zulassungskonform behandelte Patienten vor. Die vom pU vorgelegte Studie LUX-Lung 6 war daher nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen und wurde in die Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

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 erwachsene Patienten mit Adenokarzinom der Lunge (Stadium IIIB oder IV), EGFR-Mutation, ECOG-PS 0 oder 1, 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 Nachbeobachtung: 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 11/2013 ^e	primärer Endpunkt: progressionsfreies Überleben sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
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 217 Krankheitsprogressionsfällen (1. Datenschnitt) d: Dieser Datenschnitt war nicht im Studienbericht prädefiniert, wurde aber zum 21.01.2013 von den Zulassungsbehörden zusätzlich für den Endpunkt Gesamtüberleben angefordert und wird im Folgenden als 2. Datenschnitt bezeichnet. e: geplant nach 209 Todesfällen (3. Datenschnitt) ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

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

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
LUX-Lung 3	Afatinib: Startdosis 40 mg/Tag oral, 1-mal täglich Einnahme in Zyklen von je 21 Tagen bis Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit Aufdosierung auf 50 mg/Tag bei guter Verträglichkeit nach 21 Tagen möglich; Dosisreduktion^a bis auf 20 mg/Tag bei Unverträglichkeit	Pemetrexed: 500 mg/m² Körperoberfläche i.v. + Cisplatin: 75 mg/m² Körperoberfläche i.v. jeweils am 1. Tag eines Behandlungszyklus von 21 Tagen bis Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit, maximal 6 Behandlungszyklen zu 21 Tagen Dosisreduktion oder Verschiebung der Behandlung bei Unverträglichkeit möglich^b	▪ symptomatische Behandlung von Nebenwirkungen und tumorassozierten Symptomen ▪ Bisphosphonate nur bei Cisplatin + Pemetrexed: ▪ Kortikosteroidgabe am Tag vor, während und nach der Infusion; ▪ Hydrierung vor und nach der Infusion; ▪ Folsäure^c täglich oral; ▪ Vitamin B12 1000 mg i.m. vor dem 1. und nach jedem 3. Behandlungszyklus; ▪ Leucovorin Notfallmedikation bei extremer Toxizität
a: nach einem festgelegten Schema b: gemäß Angaben der Fachinformation c: 7 Tage vor Anfang der Behandlung bis 3 Wochen nach Ende der Behandlung mit Pemetrexed ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Studiendesign

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 (Union Internationale Contre le Cancer [UICC], 6. Auflage), was dem lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium gemäß Fachinformation von Afatinib entspricht. Bei den Patienten mussten aktivierende EGFR-Mutationen vorliegen. Der Allgemeinzustand 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 [4,5]. 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 [6]. Eine Dosisreduktion nach einem präspezifizierten, der Fachinformation entsprechenden Schema bis auf eine Mindestdosis 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 bei 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 Körperoberfläche, die Dosis von Pemetrexed 500 mg/m² Körperoberfläche. Eine Dosisreduktion oder ein Verschieben der Behandlung konnte bei Auftreten von medikamentenbedingten unerwünschten Ereignissen (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 einen TKI [einschließlich Afatinib]). Aus den Studienunterlagen gehen keine weiteren Informationen dazu hervor, unter welchen Umständen die Einnahme von Afatinib in der Folgetherapie möglich war.

Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte in der Studie LUX-Lung 3.

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

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
LUX-Lung 3	
Gesamtüberleben	bis zum Tod
Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität	bis zur Progression oder zum Beginn einer Folgetherapie ^a
Nebenwirkungen	bis 28 Tage nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation ^b
a: 21 (± 7) Tage nach der Visite zu Behandlungsende (0–14 Tage nach letzter Studienmedikation) fand für alle Patienten der erste, verpflichtende Nachbeobachtungstermin statt, auch wenn zu diesem Zeitpunkt bereits eine Folgetherapie begonnen wurde. b: Datengrundlage für die geplanten Analysen; UE, die später auftraten wurden lediglich dokumentiert (bis zum letzten Nachbeobachtungstermin) ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus	

Die Daten aller Patienten flossen auch nach Beendigung der Studienmedikation und möglichem Therapiewechsel in die Auswertung des Gesamtüberlebens ein. Die Erhebung anderer Daten erfolgte endpunktspezifisch über das Behandlungsende hinaus: UE wurden bis 28 Tage nach Behandlungsende erhoben, Daten zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Therapiewechsel.

Auswertezeitpunkte der Studie LUX-Lung 3

Die Studie LUX-Lung 3 war zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Es lagen Analysen zu mehreren Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt (09.02.2012) war nach 217 Fällen von Krankheitsprogression geplant und wurde nach Vorliegen von 221 Ereignissen durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die finale konfirmatorische Analyse des primären Endpunkts PFS und eine Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt. Dieser Datenschnitt war Datengrundlage für die erste Nutzenbewertung von Afatinib für alle Endpunkte, außer dem Gesamtüberleben [3]. Für die Erhebung des Gesamtüberlebens erfolgte am 21.01.2013 auf Veranlassung der Zulassungsbehörden ein zusätzlicher Datenschnitt, der ebenfalls für die erste Nutzenbewertung von Afatinib herangezogen wurde und im Folgenden als 2. Datenschnitt bezeichnet wird. Die finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben war nach 209 Todesfällen geplant und wurde nach Vorliegen von 213 Ereignissen durchgeführt (14.11.2013; 3. Datenschnitt). Der pU legte für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse dieses 3. Datenschnitts vor, zog diese aber lediglich zur Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben heran. Für die anderen Endpunkte betrachtete der pU weiterhin die Daten des 1. Datenschnitts (09.02.2012). In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse des 3. Datenschnitts vom 14.11.2013 als Grundlage für die Nutzenbewertung herangezogen. Aus in Abschnitt 2.7.2.4.2 beschriebenen Gründen

wurden die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben in der Gesamtschau des 2. und 3. Datenschnitts bewertet.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: 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 / 64	33 / 67
Ethnie n (%)		
asiatisch	166 (72)	83 (72)
nicht asiatisch	64 (28)	32 (28)
ECOG-Performance Status, n (%)		
0	92 (40)	41 (36)
1	138 (60)	73 (64)
2	0 (0)	1 (1) ^a
Tumorstadium, n (%)		
Stadium IIIB	20 (9)	17 (15)
Stadium IV	210 (91)	98 (85)
EGFR-Mutation, n (%)		
L858R ^b	91 (40)	47 (41)
Del19 ^b	112 (49)	57 (50)
andere	27 ^c (12)	11 (10)
Anteil Patienten mit ausschließlich Adenokarzinom, n (%) ^d	227 (99)	111 (97)
Rauchverhalten		
Nieraucher	155 (67)	81 (70)
Ex-Raucher	70 (30)	32 (28)
aktiver Raucher	5 (2)	2 (2)
Hirnmetastasen vorhanden	27 (12)	15 (13)
Therapieabbrecher, n (%)		
1. Datenschnitt ^e	164 (71) ^f	51 (44) ^{f,g}
3. Datenschnitt ^h	209 (91) ^f	51 (44) ^{f,g}
Studienabbrecher, n (%)	k. A.	k. A.
a: Patient hatte ECOG-PS von 0 bei Screening; verschlechterte sich noch vor Behandlungsbeginn auf 2 b: Patienten mit ausschließlicher L858R-(oder ausschließlicher Del19-)EGFR-Mutation c: davon ein Patient mit einem EGFR-Wild-Typ, der fälschlicherweise in die Studie eingeschlossen wurde d: bei zusätzlichen 6 Patienten lag prädominant ein Adenokarzinom vor, bei 1 weiteren ein anderes Karzinom e: prädefinierter Datenschnitt vom 09.02.2012 f: Prozentzahlen: eigene Berechnung g: 60 Patienten hatten die Therapie zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts bereits nach 6 Zyklen gemäß Studienprotokoll beendet. h: prädefinierter Datenschnitt vom 14.11.2013 ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl der randomisierten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus		

Die Population der Studie LUX-Lung 3 umfasste 230 Patienten im Afatinibbehandlungsarm 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 ca. 12 % bzw. 13 % der Patienten vor. Die überwiegende Anzahl 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 spiegelte sich in dem hohen Anteil von Nierauchern wider (knapp 70 %).

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts vom 14.11.2013 hatten 91 % der Patienten im Afatinib-Arm die Behandlung abgebrochen; von den Patienten unter Chemotherapie hatten 44 % die Behandlung vorzeitig beendet. Dies kann durch die unterschiedlich geplante Behandlungsdauer (Afatinib: ohne definiertes Behandlungsende, Cisplatin + Pemetrexed: maximal 6 Behandlungszyklen) erklärt werden.

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer in der Studie LUX-Lung 3.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT , direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Afatinib N = 230	Cisplatin + Pemetrexed N = 115
LUX-Lung 3		
Behandlungsdauer, [Tage]		
1. Datenschnitt ^a		
Median [Min–Max]	336 [7–827]	105 [1–157]
Mittelwert (SD)	335,4 (210,5)	85,0 (42,5)
3. Datenschnitt ^b		
Median [Min–Max]	336 [7–1471]	105 [1–157]
Mittelwert (SD)	436,1 (362,2)	85,0 (42,5)
Beobachtungsdauer, [Tage]		
alle in der Nutzenbewertung berücksichtigen Endpunkte	k. A.	k. A.
a: prädefinierter Datenschnitt vom 09.02.2012 b: prädefinierter Datenschnitt vom 14.11.2013 ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angaben; N: Anzahl der randomisierten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die mediane Behandlungsdauer in der LUX-Lung-3-Studie war für die Patienten im Afatinib-Arm mit 336 Tagen deutlich länger als im Cisplatin + Pemetrexed-Arm mit 105 Tagen. Dies kann durch die unterschiedlich vorgegebene Behandlungsdauer (Afatinib: ohne definiertes Behandlungsende, Cisplatin + Pemetrexed: maximal 6 Behandlungszyklen à 21 Tage) erklärt werden. Zur tatsächlichen Beobachtungsdauer, die aufgrund der je Endpunkt unterschiedlichen Kriterien zur Nachbeobachtung sehr unterschiedlich sein konnte, liegen keine Angaben vor. Für UE lässt sich diese jedoch anhand der Angaben zur medianen Behandlungsdauer schätzen, da UE prädefiniert bis 28 Tage nach der letzten Studienmedikation erhoben wurden. Unter der Annahme, dass alle Patienten diese 28 Tage Nachbeobachtung ausgeschöpft haben, ergibt sich als Annäherung eine mediane Beobachtungsdauer von 364 Tagen im Afatinib-Arm und 133 Tagen im Cisplatin + Pemetrexed-Arm. Die Beobachtungsdauer im Cisplatin + Pemetrexed-Arm betrug demnach nur etwa ein Drittel der Beobachtungsdauer im Afatinib-Arm. Für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren die Unterschiede der medianen Beobachtungsdauern vermutlich moderater, da diese nicht nur bis 28 Tage nach Behandlungsende, sondern bis Progression oder Beginn einer Folgetherapie nachbeobachtet wurden.

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LUX-Lung 3	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

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

2.3.2 Fragestellung 2: mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelte Patienten

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelten Patienten lag keine verwertbare 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 1: nicht vorbehandelte Patienten

2.4.1.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13 (QLQ-LC13)

- Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des Euro Quality of Life-5 Dimension (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE-Grad] ≥ 3)
 - Abbruch wegen UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4A) weitere Endpunkte herangezogen hat. Weitere Informationen finden sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed, ECOG-PS 0-1

Studie	Endpunkte						
	Gesamtüberleben	Symptomatik ^a	Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D) ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifisches Instrument) ^c	SUE ^d	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ^d	Abbruch wegen UE ^d
LUX-Lung 3	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja

a: gemessen über die Symptomskalen krankheitsspezifischer Instrumente (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13)
b: keine Daten zu Subgruppen vorgelegt
c: gemessen anhand des EORTC QLQ-C30
d: aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials wurde lediglich eine qualitative Bewertung der Endpunkte zu UE vorgenommen.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; 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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.4.1.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT , direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie	Endpunkte							
	Studien- ebene	Gesamtüberleben	Symptomatik ^a	Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)	gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifisches Instrument) ^b	SUE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UE
LUX-Lung 3	N	H ^c	H ^d	- ^e	H ^d	- ^f	- ^f	- ^f

a: gemessen über die Symptomskalen krankheitsspezifischer Instrumente (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13)
b: gemessen anhand des EORTC QLQ-C30
c: Bewertung gilt für den 3. Datenschnitt (9 bis 11 Patienten [7,8 % bis 9,5 %] des Chemotherapie-Arms haben als Folgetherapie Afatinib erhalten). Das Verzerrungspotenzial zum 2. Datenschnitt wurde als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).
d: patientenberichteter Endpunkt bei offener Studie; potenziell stark unterschiedliche Beobachtungszeiten bei informativer Zensierung
e: keine Daten zu Subgruppen vorgelegt
f: keine für eine quantitative Aussage verwertbaren Daten vorhanden. Daher ausschließlich qualitative Betrachtung in der vorliegenden Nutzenbewertung. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.2
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; EQ-5D: EuroQol-5D; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Für alle als bewertungsrelevant angesehenen Endpunkte waren Daten im Dossier verfügbar. Für den Endpunkt Gesundheitszustand wurden die vorliegenden Daten allerdings nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da der pU keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen vorgelegt hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Für die Bewertung von Afatinib lag 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 [7]. Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die meisten Endpunkte aus der Studie LUX-Lung 3 Belege

für einen Zusatznutzen von Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed ableitete, wenn die Studie LUX-Lung 6 gleichgerichtete Effekte zeigte.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung für den 3. Datenschnitt der Studie LUX-Lung 3 als hoch eingestuft. Ausschlaggebend war in dieser Situation der gerichtete Behandlungswechsel vom Chemotherapie-Arm auf eine Afatinibbehandlung. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ebenfalls als hoch bewertete. Allerdings ist die Begründung des pU eine andere (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben zum 2. Datenschnitt wurde als niedrig angesehen (siehe Dossierbewertung A13-41 [3]). Zu diesem Datenschnitt gab es weniger Behandlungswechsler und es ist davon auszugehen, dass die gewechselten Patienten noch nicht so lange unter Afatinibbehandlung waren, zumal alle Therapiewechsler Afatinib erst als Drittlinientherapie erhielten. Die Einstufung wird in Abschnitt 2.7.2.4.2 ausführlich begründet.

Für die Endpunkte der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde das Verzerrungspotenzial übereinstimmend mit den Einstufungen des pU im Dossier als hoch eingeschätzt. Maßgeblich hierfür waren das offene Studiendesign sowie die Kombination von potenziell informativen Zensierungen und stark unterschiedlichen Behandlungszeiten, die wahrscheinlich mit stark unterschiedlichen und Beobachtungszeiten einhergingen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Somit konnten für diese Endpunkte maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Im Falle der UE wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung keine quantitative Aussage zum Ausmaß des Schadens von Afatinib getroffen. Dies war insbesondere durch die drastisch unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Studienarmen begründet (336 + 28 Tage im Afatinib-Arm und 105 + 28 Tage im Cisplatin + Pemetrexed-Arm). Sowohl relative Risiken als auch die vom pU verwendeten Inzidenzdichteverhältnisse erlauben damit nur eingeschränkte, qualitative bzw. keine Aussagen über mögliche Behandlungseffekte. Die im Bericht getroffenen qualitativen Aussagen basieren auf den naiven Proportionen für die als relevant angesehenen Schadenendpunkte. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der im Dossier das Inzidenzdichtenverhältnis der Ereignisse als Effektschätzungen wählte, um den unterschiedlich langen Beobachtungszeiten Rechnung zu tragen.

2.4.1.3 Ergebnisse

Die folgenden Tabellen fassen die Ergebnisse zum Vergleich Afatinib mit Cisplatin + Pemetrexed bei nicht vorbehandelten NSCLC-Patienten im Stadium ECOG-PS 0 oder 1 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Eine Übersicht zu den häufigsten UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE und Abbruch wegen UE befindet sich in Anhang B.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie Endpunkt	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
LUX-Lung 3					
Gesamtüberleben					
1. Datenschnitt: 09.02.2012	230	n. b. [22,6; n. b.] 67 (29,1)	115	n. b [21,6; n. b.] 31 (27,0)	1,12 [0,73; 1,73]; 0,605
2. Datenschnitt ^c : 21.01.2013	230	28,1 [24,6; 33,0] 116 (50,4)	115	28,2 [20,7; 33,2] 59 (51,3)	0,91 [0,66; 1,25]; 0,546
3. Datenschnitt 14.11.2013	230	28,2 [24,6; 33,6] 140 (60,9)	115	28,2 [20,7; 33,2] 73 (63,5)	0,88 [0,66; 1,17]; 0,385
a: Cox-Modell stratifiziert nach EGFR-Mutationsstatus und Ethnie b: Log-Rank-Test stratifiziert nach EGFR-Mutationsstatus und Ethnie c: Dieser Datenschnitt war nicht im Studienbericht prädefiniert, wurde aber zum 21.01.2013 von den Zulassungsbehörden zusätzlich angefordert. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subskala/Item	Afatinib		Cisplatin		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
LUX-Lung 3					
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik^{c,d}					
Dyspnoe	230	27,6 [14,6; n. b.] 88 (38,3)	115	5,2 [2,8; 10,5] 55 (47,8)	0,48 [0,33; 0,68]; < 0,001
Fatigue	230	3,0 [2,2; 5,6] 152 (66,1)	115	1,7 [1,1; 2,6] 80 (69,6)	0,69 [0,52; 0,91]; 0,007
Schlaflosigkeit	230	10,4 [6,9; 17,1] 116 (50,4)	115	20,5 [3,6; n. b.] 45 (39,1)	0,98 [0,69; 1,39]; 0,886
Schmerzen	230	4,2 [2,8; 5,6] 147 (63,9)	115	3,1 [2,2; 4,0] 72 (62,6)	0,83 [0,62; 1,10]; 0,188
Appetitverlust	230	3,8 [2,8; 8,3] 140 (60,9)	115	2,8 [2,0; 3,8] 69 (60,0)	0,84 [0,62; 1,13]; 0,234
Diarrhö	230	0,8 [0,8; 0,8] 210 (91,3)	115	13,7 [11,3; n. b.] 30 (26,1)	7,80 [5,18; 11,75]; < 0,001
Übelkeit und Erbrechen	230	7,4 [4,8; 12,4] 130 (56,5)	115	2,1 [1,6; 2,9] 74 (64,3)	0,55 [0,40; 0,74]; < 0,001
Obstipation	230	17,7 [9,7; 20,8] 108 (47,0)	115	7,6 [3,6; n. b.] 48 (41,7)	0,73 [0,52; 1,04]; 0,079
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik^{c,d}					
Dyspnoe	230	10,4 [5,6; 15,9] 121 (52,6)	115	2,9 [2,2; 4,9] 67 (58,3)	0,68 [0,50; 0,93]; 0,013
Bluthusten	230	n. b. [n. b.; n. b.] 46 (20,0)	115	n. b. [n. b.; n. b.] 11 (9,6)	1,75 [0,89; 3,45]; 0,100
Husten	230	27,0 [19,2; n. b.] 82 (35,7)	115	8,0 [4,4; n. b.] 44 (38,3)	0,59 [0,40; 0,87]; 0,006
Schmerzen (Arm / Schulter)	230	12,1 [7,6; 20,8] 110 (47,8)	115	28,2 [4,4; n. b.] 44 (38,3)	0,92 [0,64; 1,31]; 0,627
Schmerzen (Brust)	230	42,2 [20,1; n. b.] 83 (36,1)	115	8,3 [5,8; n. b.] 45 (39,1)	0,64 [0,44; 0,93]; 0,018
Schmerzen (andere)	230	4,9 [3,4; 6,7] 131 (57,0)	115	6,2 [3,6; 8,8] 49 (42,6)	1,08 [0,78; 1,51]; 0,636
Haarausfall	230	3,5 [2,8; 4,1] 154 (67,0)	115	1,7 [1,5; 2,0] 77 (67,0)	0,61 [0,46; 0,80]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1 (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subskala/Item	Afatinib		Cisplatin		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
Mundschmerzen	230	0,8 [0,8; 0,8] 194 (84,3)	115	2,9 [2,4; 3,7] 68 (59,1)	2,55 [1,90; 3,41]; < 0,001
periphere Neuropathie	230	2,9 [2,2; 4,2] 159 (69,1)	115	5,1 [4,2; 5,8] 64 (55,7)	1,24 [0,92; 1,66]; 0,160
Schluckbeschwerden	230	2,8 [1,5; 5,8] 147 (63,9)	115	10,4 [5,6; n. b.] 43 (37,4)	1,84 [1,30; 2,59]; < 0,001
a: Cox-Modell stratifiziert nach EGFR-Mutationsstatus und Ethnie b: Log-Rank-Test stratifiziert nach EGFR-Mutationsstatus und Ethnie c: Daten des 3. Datenschnitts vom 14.11.2013 d: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; 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); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

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

Studie Endpunkt Subskala	Afatinib		Cisplatin		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
LUX-Lung 3					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität^{c, d}					
globaler Gesundheitsstatus	230	3,5 [2,8; 5,6] 144 (62,6)	115	3,8 [2,8; 5,8] 65 (56,5)	1,00 [0,74; 1,35]; 0,997
emotionale Funktion	230	12,1 [7,7; 17,1] 114 (49,6)	115	8,5 [5,5; n. b.] 45 (39,1)	0,91 [0,64; 1,30]; 0,612
kognitive Funktion	230	4,9 [3,5; 8,3] 144 (62,6)	115	3,1 [2,1; 4,2] 69 (60,0)	0,77 [0,57; 1,03]; 0,078
körperliche Funktion	230	5,6 [3,5; 9,5] 139 (60,4)	115	2,8 [2,1; 4,4] 70 (60,9)	0,73 [0,54; 0,98]; 0,031
Rollenfunktion	230	2,9 [2,2; 4,9] 157 (68,3)	115	2,4 [1,7; 3,5] 70 (60,9)	0,92 [0,69; 1,23]; 0,585
soziale Funktion	230	4,8 [2,8; 7,6] 136 (59,1)	115	3,5 [2,4; 7,1] 62 (53,9)	0,98 [0,72; 1,33]; 0,891
a: Cox-Modell stratifiziert nach EGFR-Mutationsstatus und Ethnie b: Log-Rank-Test stratifiziert nach EGFR-Mutationsstatus und Ethnie c: Daten des 3. Datenschnitts vom 14.11.2013 d: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; 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); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

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

Studie Endpunkt	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed	
	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)
LUX-Lung 3				
Nebenwirkungen^a				
SUE	229	71 (31,0)	111	25 (22,5)
Therapieabbrüche aufgrund von UE	229	37 (16,2)	111	17 (15,3)
UE mit CTCAE Grad ≥ 3	229	143 (62,4)	111	63 (56,8)
CTCAE Grad 3	229	119 (52,0)	111	49 (44,1)
CTCAE Grad 4	229	9 (3,9)	111	11 (9,9)
a: Daten des 3. Datenschnitts vom 14.11.2013 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus				

Mortalität

Gesamtüberleben

Zur Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben wurden der 2. und 3. Datenschnitt herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt wurden lediglich ergänzend dargestellt.

In der Studie LUX-Lung 3 zeigten sich zu keinem der 3 Datenschnitte statistisch signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed. Aufgrund von Effektmodifikationen für das Merkmal EGFR-Mutationsstatus war der Gesamtschätzer der Studie LUX-Lung 3 jedoch nicht sinnvoll zu interpretieren (siehe Abschnitt 2.4.1.4). Für Patienten mit EGFR-Mutation Del19 ergibt sich in der Gesamtschau von 2. und 3. Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed. Für Patienten mit EGFR-Mutation L858R gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für diese Patienten damit nicht belegt. Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen ergibt sich in der Gesamtschau von 2. und 3. Datenschnitt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

Dies weicht für die Patienten mit den EGFR-Mutationen Del19 und anderen EGFR-Mutationen von der Einschätzung des pU ab. Für Patienten mit der EGFR-Mutation Del19 sieht der pU einen Beleg für einen Zusatznutzen und für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen einen Zusatznutzen nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung)

Die Morbidität der Patienten wurde mit den Symptomskalen der krankheitsspezifischen Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfasst. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) konnte für alle Endpunkte in dieser Kategorie maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen abgeleitet werden.

Für die Endpunkte **Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Husten und Haarausfall** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Daraus ergibt sich für die Symptome Übelkeit und Erbrechen, Husten und Haarausfall jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für den Endpunkt **Dyspnoe** zeigte sich zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutationsstatus (siehe Abschnitt 2.4.1.4). Daraus ergibt sich für Patienten mit Del19- oder L858R-EGFR-Mutation ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Endpunkte Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Husten und Haarausfall jeweils einen Beleg für einen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation ableitet.

Für die Endpunkte **Fatigue und Schmerzen (Brust)** zeigte sich ebenfalls für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Das Ausmaß des Effekts war bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkten nicht mehr als geringfügig. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Gesamtschau der Endpunkte zu Schmerzen einen Hinweis und für den Endpunkt Fatigue einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Für die Endpunkte **Schmerzen und Obstipation** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für **Schmerzen** zeigte sich gleichzeitig ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter, für **Obstipation** durch das Merkmal Ethnie (siehe Abschnitt 2.4.1.4). Hieraus ergibt sich für die Patienten der Altersgruppe < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Schmerzen, für Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für den Endpunkt Obstipation ergibt sich für nicht asiatische Patienten ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, für asiatische Patienten ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Gesamtschau der Endpunkte zu Schmerzen und für den Endpunkt Obstipation jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ableitet.

Für die Endpunkte **Diarrhö, Mundschmerzen und Schluckbeschwerden** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von

Afatinib. Somit ergibt sich für diese Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diese Endpunkte einen Beleg für einen geringeren Nutzen von Afatinib ableitet.

Für die Endpunkte **Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Bluthusten, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere) und periphere Neuropathie** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt **Appetitverlust** zeigte sich zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutationsstatus. Für keine der Subgruppen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bzw. nicht mehr als geringfügige Effekte. Somit ergibt sich für keinen der Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte jeweils nicht belegt. Dies weicht teilweise von der Einschätzung des pU ab. Für die Endpunkte Schlaflosigkeit und Bluthusten sieht der pU einen Zusatznutzen ebenfalls nicht belegt. In der Gesamtschau der Endpunkte zu Schmerzen und für die Endpunkte periphere Neuropathie und Appetitverlust leitet der pU einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Afatinib ab.

Gesundheitszustand

Die Ergebnisse zur VAS des EQ-5D wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen, da zu diesem vom pU keine Subgruppenergebnisse vorgelegt wurden, obwohl sich bei der Symptomatik (Kategorie: Morbidität) mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 relevante Effektmodifikationen zeigten. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für den Endpunkt **körperliche Funktion** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Für diesen Endpunkt wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Beleg für einen Zusatznutzen beansprucht.

Für die Endpunkte **globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion, kognitive Funktion, Rollenfunktion** und **soziale Funktion** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Endpunkte emotionale Funktion, kognitive Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt **globaler Gesundheitsstatus** zeigte sich zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter (siehe Abschnitt 2.4.1.4). Für Patienten der Altersgruppe ≥ 65 Jahre zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten < 65 Jahre zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für alle der Endpunkte für die Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Afatinib ableitet, allerdings auf Basis der Ergebnisse der nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studie LUX-Lung 6.

Nebenwirkungen

Die zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauer ermöglichte auf Grundlage der vorliegenden Daten keine quantitative Bewertung eines möglichen Schadens von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU versuchte die unterschiedlichen Beobachtungszeiten einzubeziehen, in dem er das Inzidenzdichteverhältnis als Effektschätzer darstellte. Da im vorliegenden Fall die mediane Beobachtungszeit im Afatinib-Arm jedoch drastisch (etwa um den Faktor 3) länger war als im Chemotherapie-Arm, wurden das Inzidenzdichteverhältnis ebenso wie das relative Risiko nicht als adäquate Auswertungsverfahren angesehen (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.2). In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden für die UE lediglich qualitative Aussagen auf Basis der naiven Proportionen getroffen.

SUE, Abbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Hinsichtlich der Endpunkte **SUE**, **Abbruch wegen UE** und **schwere UE** (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigten sich auf Basis der naiven Proportionen keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den jeweiligen Raten des Afatinib- und des Chemotherapie-Arms. Für diese Endpunkte war lediglich eine Aussage dahin gehend ableitbar, dass sich trotz der erheblich längeren Beobachtungsdauer von Afatinib in den vorgelegten Daten kein Unterschied zuungunsten von Afatinib zeigte. Damit ist ein höherer 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 SUE einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet; für Abbruch wegen UE und schwere UE leitet er auf Basis der Studie LUX-Lung 3 bzw. Studie LUX-Lung 6 jeweils einen Hinweis auf bzw. einen Beleg für einen Zusatznutzen ab.

2.4.1.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet:

- Alter zu Studienbeginn (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht
- ECOG-PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)

- EGFR-Mutationen:
 - L858R vs. Del19 vs. andere
- Ethnie (asiatisch vs. nicht asiatisch)
- Rauchstatus (Nieraucher vs. Nicht- / Wenig-Raucher vs. Raucher)
- Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein)
- geografische Region (Europa / Nordamerika / Asien / andere)

Alle der genannten Subgruppenmerkmale sowie deren Ausprägung und Trennwerte wurden vorab in der LUX-Lung-3-Studie definiert.

Eine umfassende, differenzierte Zusatznutzenaussage für die verschiedenen anderen EGFR-Mutationsgruppen (Exon 20 / L861Q / G719S/A/C / T790M / S768I / weitere) war anhand der vorliegenden Daten nicht möglich (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Die Ergebnisse zur Verteilung der verschiedenen anderen Mutationen in den beiden Behandlungsarmen, ebenso wie die vom pU berechneten Teil-Ergebnisse zu den Behandlungseffekten für den Endpunkt Gesamtüberleben in den verschiedenen anderen Mutationsgruppen sind in Anhang C dargestellt.

Im Folgenden werden für den Endpunkt Gesamtüberleben für den 2. und 3. Datenschnitt nur die Ergebnisse für Subgruppen präsentiert, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorlag. Für die Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität lag aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten und informativen Zensierungen ein hohes Verzerrungspotenzial vor, das in den Subgruppen unterschiedlich stark ausgeprägt sein konnte. Um die Unsicherheit dieser Ergebnisse zu berücksichtigen, flossen in die vorliegende Nutzenbewertung nur Subgruppenanalysen ein, für die Belege für eine Interaktion ($p < 0,05$) vorlagen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Für einige Endpunkte ergaben sich relevante Effektmodifikationen durch mehr als einen Faktor, allerdings lagen keine weiteren Analysen zur Untersuchung der gegenseitigen Abhängigkeiten dieser Effektmodifikatoren vor. Somit konnte über die Ergebnisse in diesen Subgruppen keine endgültige Aussage getroffen werden. Auf die Darstellung der einzelnen Subgruppenergebnisse wurde verzichtet. In den beschriebenen Situationen wurde das Ergebnis der Gesamtpopulation angenommen. Zudem wurden Subgruppenmerkmale nur dann berücksichtigt, wenn sich bei mehreren Endpunkten eine relevante Effektmodifikation zeigte.

Für UE wurden keine Effektmodifikationen untersucht, da schon für die Gesamtpopulation aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten nur qualitative Aussagen möglich waren.

Grundsätzlich werden im Folgenden Subgruppenanalysen zu einem Merkmal nur dann dargestellt, wenn sich für mindestens eine der Subgruppen ein von der Gesamtpopulation abweichendes Ergebnis hinsichtlich der statistischen Signifikanz zeigte.

Tabelle 18: Subgruppen (Endpunkt Gesamtüberleben) RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
LUX-Lung 3					
Gesamtüberleben					
EGFR-Mutation					
<i>1. Datenschnitt: 09.02.2012</i>					
L858R	91	n. b. [17,7; n. b.] 28 (30,8)	47	n. b. [21,6; n. b.] 9 (19,1)	1,77 [0,84; 3,76]; 0,130
Del19	113	n. b. [n. b.; n. b.] 24 (21,2)	57	n. b. [18,8 ; n. b.] 18 (31,6)	0,58 [0,31; 1,07]; 0,075
andere	26	15,4 [7,5; 24,9] 15 (57,7)	11	19,7 [6,8; n. b.] 4 (36,4)	1,99 [0,66; 6,01]; 0,213
Interaktion:					p = 0,033
<i>2. Datenschnitt: 21.01.2013</i>					
L858R	91	27,2 [19,8; n. b.] 46 (50,5)	47	n. b. [24,3; n. b.] 19 (40,4)	1,30 [0,76; 2,23]; 0,332
Del19	113	31,6 [26,7; 37,5] 51 (45,1)	57	21,1 [16,3; 29,1] 36 (63,2)	0,55 [0,36; 0,85]; 0,006
andere	26	15,9 [7,5; 24,6] 19 (73,1)	11	n. b. [6,8; n. b.] 4 (36,4)	3,08 [1,04; 9,15]; 0,034
Interaktion:					p = 0,002
<i>3. Datenschnitt 14.11.2013</i>					
L858R	91	27,6 [19,8; 41,7] 56 (61,5)	47	40,3 [24,3; n. b.] 23 (48,9)	1,30 [0,80; 2,11]; 0,292
Del19	112 ^c	33,3 [26,8; 41,5] 63 (56,3)	57	21,1 [16,3; 30,7] 43 (75,4)	0,54 [0,36; 0,79]; 0,002
andere	27 ^c	15,4 [7,5; 24,6] 21 (77,8)	11	40,8 [6,8; 42,3] 7 (63,6)	2,42 [0,96; 6,11]; 0,054
Interaktion:					p = 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Subgruppen (Endpunkt Gesamtüberleben) RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1 (Fortsetzung)

a: Cox-Modell
b: Log-Rank-Test. Interaktions-p-Wert aus Cox-Modell, das Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal einschließt
c: ein Patient mit Wild-Typ-Mutation war bis zum 3. Datenschnitt in der Subgruppe Del 19 enthalten. Für den 3. Datenschnitt wurde er der Subgruppe der Patienten mit anderen Mutationen zugeordnet. Ergebnis der Sensitivitätsanalyse zur Subgruppe der Patienten mit anderen Mutationen ohne Patient mit Wild-Typ-Mutation (N = 26): HR [95 %-KI] = 2,35 [0,93; 5,96]; p = 0,065
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 19: Subgruppen (Morbidität: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik) RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed
Endpunkt					
Merkmal	N	Median in Monaten [95 %-KI]	N	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a ;
Subgruppe		Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)	p-Wert ^b
LUX-Lung 3					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik ^{c, d}					
Dyspnoe					
EGFR-Mutation					
L858R oder Del19 ^e					0,38 [0,26; 0,55]; 0,001 ^f
L858R	91	22,2 [13,7; n. b.] 34 (37,4)	47	3,6 [2,2; 10,5] 24 (51,1)	0,39 [0,23; 0,67]; p < 0,001
Del19	112	37,4 [17,7; n. b.] 39 (34,8)	57	5,4 [2,4; n. b.] 28 (49,1)	0,37 [0,22; 0,63]; 0,001
andere	27	5,6 [2,2; 10,4] 15 (55,6)	11	n. b. [2,8; n. b.] 3 (27,3)	2,98 [0,86; 10,33]; 0,070
				Interaktion:	p = 0,009 ^g
Schmerzen					
Alter					
< 65 Jahre	140	6,2 [4,7; 11,1] 84 (60,0)	71	2,9 [1,5; 3,8] 46 (64,8)	0,54 [0,37; 0,78]; < 0,001
≥ 65 Jahre	90	1,5 [1,4; 2,2] 63 (70,0)	44	3,6 [2,4; 6,4] 26 (59,1)	1,46 [0,92; 2,31]; 0,099
				Interaktion:	p = 0,003
Appetitverlust					
EGFR-Mutation					
L858R oder Del19 ^e					0,71 [0,52; 0,98]; 0,035 ^f
L858R	91	8,9 [3,1; 14,2] 54 (59,3)	47	2,1 [1,5; 4,4] 28 (59,6)	0,61 [0,38; 0,98]; 0,035
Del19	112	4,9 [1,5; 13,9] 66 (58,9)	57	2,8 [1,7; 4,2] 35 (61,4)	0,81 [0,53; 1,23]; 0,304
andere	27	1,5 [0,8; 3,0] 20 (74,1)	11	3,8 [0,8; n. b.] 6 (54,5)	2,31 [0,92; 5,79]; 0,062
				Interaktion:	p = 0,048 ^g

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Subgruppen (Morbidity: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik) RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1 (Fortsetzung)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
Obstipation					
Ethnie					
nicht asiatisch	64	n. b. [9,4; n. b.] 23 (35,9)	32	2,8 [1,6; 13,0] 16 (50,0)	0,37 [0,19; 0,72]; 0,003
asiatisch	166	12,4 [9,0; 20,1] 85 (51,2)	83	n. b. [3,8; n. b.] 32 (38,6)	0,90 [0,60; 1,37]; 0,628
Interaktion:					p = 0,019
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik^{c, d}					
Dyspnoe					
EGFR-Mutation					
L858R oder Del19 ^e					0,54 [0,39; 0,76]; 0,001 ^f
L858R	91	14,5 [6,3; 20,1] 45 (49,5)	47	2,7 [1,5; 5,5] 28 (59,6)	0,48 [0,30; 0,78]; 0,002
Del19	112	15,8 [5,6; n. b.] 54 (48,2)	57	3,4 [1,6; 8,3] 33 (57,9)	0,61 [0,39; 0,95]; 0,025
andere	27	1,5 [1,2; 5,5] 22 (81,5)	11	4,4 [1,6; n. b.] 6 (54,5)	2,47 [1,00; 6,12] 0,041
Interaktion:					p = 0,007 ^g
a: Cox-Modell					
b: Log-Rank-Test. Interaktions-p-Wert aus Cox-Modell, das Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal einschließt					
c: Daten des 3. Datenschnitts vom 14.11.2013					
d: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert					
e: Da für die Subgruppen Del19 und L858R keine bedeutsame Heterogenität vorlag, wurden diese Kategorien zusammengefasst. Ergebnisse der Interaktionstests, siehe Text.					
f: aus Meta-Analyse, eigene Berechnung					
g: Interaktions-p-Wert für die Kategorien des EGFR-Mutationsstatus: L858R vs. Del 19 vs. andere					
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; 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); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 20: Subgruppen (Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität), RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed; ECOG-PS 0-1

Studie	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed
Endpunkt	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
Merkmal Subgruppe					
LUX-Lung 3					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität^{c, d}					
globaler Gesundheitsstatus					
Alter					
< 65 Jahre	140	4,9 [3,4; 12,5] 81 (57,9)	71	3,8 [2,1; 6,6] 42 (59,2)	0,71 [0,48; 1,04]; 0,071
≥ 65 Jahre	90	2,1 [1,5; 4,1] 63 (70,0)	44	3,6 [2,8; n. b.] 23 (52,3)	1,64 [1,02; 2,66]; 0,038
				Interaktion:	p = 0,008
a: Cox-Modell b: Log-Rank-Test. Interaktions-p-Wert aus Cox-Modell, das Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal einschließt c: Daten des 3. Datenschnitts vom 14.11.2013 d: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; 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); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Mortalität***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (Tabelle 18) zeigte sich zu allen 3 Datenschnitten ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutationsstatus.

Für Patienten mit Del19-EGFR-Mutation zeigte sich zum 2. und 3. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Afatinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtschau von 2. und 3. Datenschnitt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit Del19-EGFR-Mutation.

Für Patienten mit L858R-EGFR-Mutation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patienten mit L858R-EGFR-Mutation kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen zeigte sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Afatinib. Zum 3. Datenschnitt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aufgrund der höheren Unsicherheit der Daten des Endpunkts Gesamtüberleben zum 3. Datenschnitt sind diese nicht geeignet die Ergebnisse des sichereren 2. Datenschnitts vollständig infrage zu stellen. In der Gesamtschau von 2. und 3. Datenschnitt ergibt sich somit für diese Patienten für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Afatinib.

Dies weicht teilweise von der Einschätzung des pU ab. Er leitet für Patienten mit L858R-EGFR-Mutation für den Endpunkt Gesamtüberleben ebenfalls keinen Zusatznutzen ab. Für Patienten mit Del19-EGFR-Mutation hingegen sieht der pU einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen und für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen einen Zusatznutzen nicht belegt.

Morbidität***Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung)***

Tabelle 19 zeigt die Ergebnisse für die Endpunktkategorie Morbidität (Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik), für die jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation vorlag. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) konnte für alle Endpunkte dieser Kategorie maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen abgeleitet werden.

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutationsstatus. Da für die Subgruppen

Del19 und L858R keine bedeutsame Heterogenität vorlag (Interaktionstest $p = 0,903$ [EORTC QLQ-C30]; $p = 0,489$ [EORTC QLQ-LC13]), wurden diese Kategorien zusammengefasst. Für Patienten mit Del19- oder L858R-EGFR-Mutation zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Beleg für einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ableitet.

Schmerzen

Für den Endpunkt Schmerzen zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patienten der Altersgruppe < 65 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten ≥ 65 Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Gesamtkategorie Schmerzen einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ableitet.

Appetitverlust

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutationsstatus. Da für die Subgruppen Del19 und L858R keine bedeutsame Heterogenität vorlag (Interaktionstest $p = 0,380$), wurden diese Kategorien zusammengefasst. Für Patienten mit Del19- oder L858R-EGFR-Mutation zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Das Ausmaß war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für beide Subgruppen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ableitet.

Obstipation

Für den Endpunkt Obstipation zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie. Für nicht asiatische Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Daraus ergibt sich ein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für asiatische Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung)

Globaler Gesundheitsstatus

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patienten der Altersgruppe ≥ 65 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Afatinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten < 65 Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten für diesen Endpunkt nicht belegt.

Außerdem zeigte sich für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutationsstatus. Da für die Subgruppen L858R und Del19, ebenso wie für die Subgruppen L858R und andere keine bedeutsame Heterogenität vorlag (Interaktionstest $p = 0,292$ bzw. $p = 0,121$) war eine nach EGFR-Mutationsstatus getrennte Darstellung der Ergebnisse des Endpunkts globaler Gesundheitsstatus nicht notwendig.

Die vorliegende Bewertung weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt für die Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Afatinib ableitet, allerdings auf Basis der Ergebnisse der nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studie LUX-Lung 6.

Grundsätzliches zur Einschätzung des pU

Die zuvor genannten Bewertungen weichen insofern von denen des pU ab, als dieser für Morbiditätsendpunkte Subgruppen nur heranzog, wenn in der LUX-Lung-3-Studie und der LUX-Lung-6-Studie ein Beleg für Effektmodifikation zu beobachten war. Alle anderen Subgruppen, für die Hinweise auf oder Belege für eine Effektmodifikation vorlagen, stellte der pU nur deskriptiv dar. Dieses Vorgehen war für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht relevant, da die LUX-Lung-6-Studie nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wurde.

2.4.2 Fragestellung 2: mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelte Patienten

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

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens pro Teilpopulation auf Endpunktebene dargestellt. Dabei wurden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

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 1: nicht vorbehandelte Patienten

2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 für die Merkmale EGFR-Mutationsstatus, Alter und Ethnie Belege für Effektmodifikationen. Hinweise auf bzw. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed zeigten sich (teilweise nur in Subgruppen) für die Endpunkte Gesamtüberleben, Dyspnoe, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Husten, Haarausfall und körperliche Funktion. Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen zeigen sich (teilweise nur in Subgruppen) für Diarrhö, Mundschmerzen, Schluckbeschwerden und globaler Gesundheitsstatus. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed Ereignisanteil / mediane Zeiten bis Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Del19	<i>2.Datenschnitt</i> medianes Überleben [Monate]: 31,6 vs. 21,1 HR: 0,55 [0,36; 0,848]; p = 0,006 <i>3.Datenschnitt</i> medianes Überleben [Monate]: 33,3 vs. 23,1 HR: 0,54 [0,36; 0,79]; p = 0,002 <i>Zusammenfassende Bewertung des 2. und 3. Datenschnitts^c:</i> Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
L858R	<i>2.Datenschnitt</i> medianes Überleben [Monate]: 27,2 vs. n. b. HR: 1,30 [0,76; 2,23]; p = 0,332 <i>3.Datenschnitt</i> medianes Überleben [Monate]: 27,6 vs. 40,3 HR: 1,30 [0,80; 2,11]; p = 0,292	
andere	<i>2.Datenschnitt</i> medianes Überleben [Monate]: 15,9 vs. n. b. HR: 3,08 [1,04; 9,15]; p = 0,034 HR: 0,32 [0,11; 0,96]^d <i>3.Datenschnitt</i> medianes Überleben [Monate]: 15,4 vs. 40,8 HR: 2,42 [0,96; 6,11]; p = 0,054 <i>Zusammenfassende Bewertung des 2. und 3. Datenschnitts^c:</i> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed Ereignisanteil / mediane Zeiten bis Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Morbidität		
EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik		
Dyspnoe		
Del19 & L858R	QLQ-C30: Del19: 37,4 vs. 5,4 Monate L858R: 22,2 vs. 3,6 Monate HR: 0,38 [0,26; 0,55] ^c ; p < 0,001 QLQ-LC13: Del19: 15,8 vs. 3,4 Monate L858R: 14,5 vs. 2,7 Monate HR: 0,54 [0,39; 0,76] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
andere	QLQ-C30: 5,6 Monate vs. n. b. HR: 2,98 [0,86; 10,33]; p = 0,070 QLQ-LC13: 1,5 vs. 4,4 Monate HR: 2,47 [1,00; 6,12]; p = 0,041 HR: 0,40 [0,16; 1,00] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	QLQ-C30: geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt QLQ-LC13: Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome 0,90 < KI _o geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^f
Fatigue	3,0 vs. 1,7 Monate HR: 0,69 [0,52; 0,91]; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome 0,90 < KI _o geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^f
Schlaflosigkeit	10,4 vs. 20,5 Monate HR: 0,98 [0,69; 1,39]; p = 0,886	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen		
< 65 Jahre	6,2 vs. 2,9 Monate HR: 0,54 [0,37; 0,78]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	1,5 vs. 3,6 Monate HR: 1,46 [0,92; 2,31]; p = 0,099	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed Ereignisanteil / mediane Zeiten bis Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Appetitverlust		
Del19 & L858R	Del19: 4,9 vs. 2,8 Monate L858R: 8,9 vs. 2,1 Monate HR: 0,71 [0,52; 0,98] ^e ; p = 0,035 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome $0,90 < KI_o$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^f
andere	1,5 vs. 3,8 Monate HR: 2,31 [0,92; 5,79]; p = 0,062	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	0,8 vs. 13,7 Monate HR: 7,80 [5,18; 11,75]; p < 0,001 HR: 0,13 [0,09; 0,19] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome $KI_o < 0,80$ geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit und Erbrechen	7,4 vs. 2,1 Monate HR: 0,55 [0,40; 0,74]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome $KI_o < 0,80$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Obstipation		
nicht asiatisch	n. b. vs. 2,8 Monate HR: 0,37 [0,19; 0,72]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome $KI_o < 0,80$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
asiatisch	12,4 Monate vs. n. b. HR: 0,90 [0,60; 1,37]; p = 0,628	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Bluthusten	n. b. vs. n. b. HR: 1,75 [0,89; 3,45]; p = 0,100	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten	27,0 vs. 8,0 Monate HR: 0,59 [0,40; 0,87]; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome $KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Schmerzen (Arm / Schulter)	12,1 vs. 28,2 Monate HR: 0,92 [0,64; 1,31]; p = 0,627	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed Ereignisanteil / mediane Zeiten bis Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Schmerzen (Brust)	42,2 vs. 8,3 Monate HR: 0,64 [0,44; 0,93]; p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome $0,90 < KI_o$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^f
Schmerzen (andere)	4,9 vs. 6,2 Monate HR: 1,08 [0,78; 1,51]; p = 0,636	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Haarausfall	3,5 vs. 1,7 Monate HR: 0,61 [0,46; 0,802]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome $KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Mundschmerzen	0,8 vs. 2,9 Monate HR: 2,55 [1,90; 3,41]; p < 0,001 HR: 0,39 [0,29; 0,53] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome $KI_o < 0,80$ geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Periphere Neuropathie	2,9 vs. 5,1 Monate HR: 1,24 [0,92; 1,66]; p = 0,160	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schluckbeschwerden	2,8 vs. 10,4 Monate HR: 1,84 [1,30; 2,59]; p < 0,001 HR: 0,54 [0,39; 0,77] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome $KI_o < 0,80$ geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen, Zeit bis zur Verschlechterung		
Globaler Gesundheitsstatus		
< 65 Jahre	4,9 vs. 3,8 Monate HR: 0,71 [0,48; 1,04]; p = 0,071	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	2,1 vs. 3,6 Monate HR: 1,64 [1,02; 2,66]; p = 0,038 HR: 0,61 [0,38; 0,98] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Emotionale Funktion	12,1 vs. 8,5 Monate HR: 0,91 [0,64; 1,30]; p = 0,612	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion	4,9 vs. 3,1 Monate HR: 0,77 [0,57; 1,03]; p = 0,078	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed Ereignisanteil / mediane Zeiten bis Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Körperliche Funktion	5,6 vs. 2,8 Monate HR: 0,73 [0,54; 0,98]; p = 0,031 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Rollenfunktion	2,9 vs. 2,4 Monate HR: 0,92 [0,69; 1,23]; p = 0,585	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion	4,8 vs. 3,5 Monate HR: 0,98 [0,72; 1,33]; p = 0,891	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	31,0 % vs. 22,5 %	höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^g
Therapieabbrüche aufgrund UE	16,2 % vs. 15,3 %	höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^g
schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	62,4 % vs. 56,8 %	höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^g
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 (KI₀). c: Für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgt die Ableitung des Ausmaßes unter Berücksichtigung der Ergebnisse des 2. (21.01.2013) sowie des 3. Datenschnitts (14.11.2013). d: Ereignisanteil Afatinib versus Chemotherapie (umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu ermöglichen) e: Hazard Ratio gepoolt für die Subgruppen Del19 und L858R f: Ein geringerer Nutzen oder Zusatznutzen ist nicht belegt, da die Effektgröße nur geringfügig ist. g: qualitative Interpretation auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit unerwünschten Ereignissen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-LC13; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI₀: obere Grenze Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Ergebnisse zeigten eine relevante Effektmodifikation durch den EGFR-Mutationsstatus für den Endpunkt Gesamtüberleben. Im Folgenden wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 daher für die 3 verschiedenen Mutationsstatus separat dargestellt. Die jeweiligen Effektmodifikationen aufgrund des Alters oder der Ethnie wurden in die Tabellen integriert, sofern solche vorlagen. In den Tabellen sind alle Endpunkte dargestellt, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens von Afatinib einfließen.

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); nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität: ■ Gesamtüberleben; Hinweis, Ausmaß: erheblich	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome (jeweils Anhaltspunkt): ■ Dyspnoe; Ausmaß: beträchtlich ■ Übelkeit und Erbrechen; Ausmaß: beträchtlich ■ Haarausfall; Ausmaß: gering ■ Husten; Ausmaß: gering ■ Schmerzen □ < 65 Jahre; Ausmaß: beträchtlich ■ Obstipation □ nicht asiatisch; Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome (jeweils Anhaltspunkt): ■ Diarrhö; Ausmaß: beträchtlich ■ Mundschmerzen; Ausmaß: beträchtlich ■ Schluckbeschwerden; Ausmaß: beträchtlich
gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils Anhaltspunkt): ■ körperliche Funktion; Ausmaß: gering	gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils Anhaltspunkt): ■ globaler Gesundheitsstatus □ ≥ 65 Jahre; Ausmaß: gering
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor	

Für Patienten mit Del19-EGFR-Mutation gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Hinsichtlich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich für diese Subgruppe Anhaltspunkte für positive und negative Effekte von Afatinib, wobei die Zahl der positiven Effekte überwiegt. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit der Effekte sind dabei für alle Endpunkte aus diesen beiden Kategorien geringer als für den Endpunkt Gesamtüberleben. Die Effekte sind nur vereinzelt abhängig von Alter und Ethnie, führen aber nicht zu einer unterschiedlichen Einschätzung des Zusatznutzens für die betrachteten Subgruppen. In der Zusammenschau der Effekte ergibt sich für die Subgruppe der Patienten mit einer Del19-EGFR-Mutation somit 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); nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome (jeweils Anhaltspunkt): ▪ Dyspnoe; Ausmaß: beträchtlich ▪ Übelkeit und Erbrechen; Ausmaß: beträchtlich ▪ Haarausfall; Ausmaß: gering ▪ Husten; Ausmaß: gering ▪ Schmerzen ▫ < 65 Jahre; Ausmaß: beträchtlich ▪ Obstipation ▫ nicht asiatisch; Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome (jeweils Anhaltspunkt): ▪ Diarrhö; Ausmaß: beträchtlich ▪ Mundschmerzen; Ausmaß: beträchtlich ▪ Schluckbeschwerden; Ausmaß: beträchtlich
gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils Anhaltspunkt): ▪ körperliche Funktion; Ausmaß: gering	gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils Anhaltspunkt): ▪ globaler Gesundheitsstatus ▫ ≥ 65 Jahre; Ausmaß: gering
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor	

In der Subgruppe der Patienten mit L858R-EGFR-Mutation ist für den Endpunkt Gesamtüberleben weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen belegt. Hinsichtlich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich für diese Subgruppe Anhaltspunkte für positive und negative Effekte von Afatinib, wobei die Zahl der positiven Effekte überwiegt. Die Effekte sind nur vereinzelt abhängig von Alter und Ethnie, führen aber nicht zu einer unterschiedlichen Einschätzung des Zusatznutzens für die betrachteten Subgruppen. In der Gesamtschau ergibt sich somit für Patienten mit einer L858R-EGFR-Mutation ein Anhaltspunkt für einen geringen 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); nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1

Positive Effekte	Negative Effekte
	Mortalität: ▪ Gesamtüberleben; Anhaltspunkt, Ausmaß: gering
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome (jeweils Anhaltspunkt): ▪ Übelkeit und Erbrechen; Ausmaß: beträchtlich ▪ Haarausfall; Ausmaß: gering ▪ Husten; Ausmaß: gering ▪ Schmerzen ▫ < 65 Jahre; Ausmaß: beträchtlich ▪ Obstipation ▫ nicht asiatisch; Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome (jeweils Anhaltspunkt): ▪ Diarrhö; Ausmaß: beträchtlich ▪ Mundschmerzen; Ausmaß: beträchtlich ▪ Schluckbeschwerden; Ausmaß: beträchtlich
gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils Anhaltspunkt): ▪ körperliche Funktion; Ausmaß: gering	gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils Anhaltspunkt): ▪ globaler Gesundheitsstatus ▫ ≥ 65 Jahre; Ausmaß: gering
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor	

Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als Del19 oder L858R gibt es einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Afatinib für den Endpunkt Gesamtüberleben. Hinsichtlich Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen sich Anhaltspunkte für positive und negative Effekte von Afatinib, wobei die Zahl der positiven Effekte überwiegt. Dies ist aber nicht ausreichend, um die negativen Effekte, insbesondere hinsichtlich des Gesamtüberlebens, vollständig aufzuwiegen. Die Effekte sind vereinzelt abhängig von Alter und Ethnie, führen aber nicht zu einer unterschiedlichen Einschätzung des Zusatznutzens für die betrachteten Subgruppen. Insgesamt ergibt sich für die Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als Del19 oder L858R ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.5.2 Fragestellung 2: mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelte Patienten

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

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 25 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 25: Afatinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Therapielinie	Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte Patienten	ECOG-PS 0-1	Gefitinib oder Erlotinib oder Cisplatin + (Vinorelbin, Gemcitabin , Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) oder Carboplatin + (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)	EGFR-Mutation Del19	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
			EGFR-Mutation L858R	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
			andere ^b EGFR-Mutationen	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	ECOG-PS 2	Gefitinib oder Erlotinib oder alternativ zu den unter ECOG-PS 0-1 angegebenen Kombinationstherapien: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin	Zusatznutzen nicht belegt	
Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie		Gefitinib oder Erlotinib oder Docetaxel oder Pemetrexed	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. Die Vergleichstherapie Cisplatin + Gemcitabin wurde vom pU vergleichend herangezogen b: nicht ausschließlich L858R-, nicht ausschließlich Del19-EGFR-Mutation ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer				

Zusammenfassend gibt es für EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit ECOG-PS 0 oder 1 und einer aktivierenden Del19-EGFR-Mutationen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin + Pemetrexed. Für Patienten mit L858R-EGFR-Mutation ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Afatinib. Demgegenüber steht ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen bei Patienten mit anderen EGFR-Mutationen.

Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2 ebenso wie für mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelte Patienten ist ein Zusatznutzen von Afatinib nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Patienten ohne Vorbehandlung mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet, für Patienten ohne Vorbehandlung mit einem ECOG-PS von 2 und für Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

LUX-Lung 3

Boehringer Ingelheim. 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: 15.07.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949650>.

Boehringer Ingelheim. BIBW 2992 (afatinib) versus chemotherapy as first line treatment in NSCLC with EGFR mutation: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.12.2013 [Zugriff: 20.07.2015]. URL: <https://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: 15.07.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005615-18.

Boehringer Ingelheim Pharma. 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 (analysis of overall survival) [unveröffentlicht]. 2014.

Boehringer Ingelheim Pharma. 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.

Boehringer Ingelheim Pharma. Response to day 120 list of questions: attachments with data and analyses related to trial 1200.32 (LUX-Lung 3) [unveröffentlicht]. 2013.

Boehringer Ingelheim Pharma. Weitere Analysen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie (Wiedereinreichung) [unveröffentlicht]. 2014.

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.

Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol 2015; 16(2): 141-151.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Therapielinie ^a	zVT des G-BA	zVT des pU
nicht vorbehandelte Patienten	▪ Gefitinib oder Erlotinib^b oder Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2: ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebiets oder ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie) Patienten mit ECOG-PS 2: ▪ Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin	Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1: ▪ Cisplatin + Pemetrexed ▪ (Cisplatin + Gemcitabin)^c Patienten mit ECOG-PS 2: ▪ Gefitinib oder Erlotinib
mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelte Patienten ^d	▪ Gefitinib oder Erlotinib oder ▪ Docetaxel oder Pemetrexed	▪ Gefitinib oder Erlotinib

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.
 b: Gefitinib oder Erlotinib sind als zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Patientengruppe anzusehen, unabhängig vom ECOG-PS.
 c: Gemäß den Angaben des pU soll ergänzend eine Studie mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin als Vergleichstherapie dargestellt werden (LUX-Lung 6).
 d: Der pU schließt alle Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien) in diese Patientengruppe ein.
 ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union Internationale Contre le Cancer; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Nicht vorbehandelte Patienten

Für die Teilpopulation der Patienten ohne Vorbehandlung, unabhängig vom Allgemeinzustand (gemessen am ECOG Performance Status [ECOG-PS]), hat der G-BA Gefitinib oder Erlotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Für Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2 hat der G-BA zusätzlich eine platinbasierte Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum benannt, für Patienten mit ECOG-PS 2 außerdem eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin. Detaillierte Angaben sind Tabelle 26 zu entnehmen.

Der pU folgte bei seiner Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA, auch wenn er nicht sämtliche vom G-BA genannten Optionen als zweckmäßig betrachtete. Dies blieb jedoch ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung, da sich die vom pU ausgewählten Vergleichstherapien unter den vom G-BA festgelegten Optionen befanden.

Für Patienten ohne Vorbehandlung mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 wählte der pU die Kombinationsbehandlung Cisplatin + Pemetrexed als Vergleichstherapie, da aus seiner Sicht Pemetrexed als evidenzbasierter, allgemein anerkannter Therapiestandard in dieser Behandlungssituation anzusehen ist. Unterstützend benannte der pU Cisplatin + Gemcitabin als Vergleichstherapie. Dabei bleibt jedoch unklar, wie sich diese unterstützend benannte Vergleichstherapie auf die Ableitung des Zusatznutzens seitens des pU auswirken soll. Für Patienten mit einem ECOG-PS von 2 benannte der pU Erlotinib oder Gefitinib als Vergleichstherapie, ohne genauer darauf einzugehen, wie er diese beiden Optionen berücksichtigte.

Mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelte Patienten

Für die Teilpopulation der mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelten Patienten legte der G-BA Gefitinib oder Erlotinib oder Docetaxel oder Pemetrexed als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Der pU wählte aus den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien Erlotinib oder Gefitinib aus. Ebenfalls bleibt unklar, wie der pU diese beiden Optionen in der Nutzenbewertung beabsichtigte zu berücksichtigen. Der pU schränkt außerdem die Patientenpopulation nicht auf solche Patienten ein, die mit nur einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelt wurden, sondern schloss auch Patienten mit weiteren Folgelinientherapien ein. Dies hatte keine Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung, da vom pU für diese Fragestellung weder für die Zweitlinientherapie noch für darüber hinausgehende Therapielinien relevante Daten vorgelegt wurden (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Fragestellung

Der pU weist darauf hin, dass sich entsprechend der Unterteilung nach Therapielinie, Vorbehandlung und gegebenenfalls ECOG-PS die folgenden 3 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 ergaben:

- Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS von 0-1:
Vergleich von Afatinib mit der Kombination aus Cisplatin und Pemetrexed und ergänzend mit der Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin (Fragestellung 1)
- Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS von 2:
Vergleich von Afatinib mit Erlotinib oder Gefitinib (Fragestellung 2)
- Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien):
Vergleich von Afatinib mit Erlotinib oder Gefitinib (Fragestellung 3)

Der pU merkt an, dass im Rahmen des Entwicklungsprogramms von Afatinib für die unter Fragestellung 2 gefasste Therapiesituation ebenso wie für EGFR-TKI-naive Patienten, die mit mehr als einer Chemotherapie vorbehandelt wurden (Fragestellung 3 des pU), keine Studien durchgeführt wurden. Er gibt daher an, in Modul 4A nur die Fragestellungen zu adressieren, für die Interventionsstudien zu Afatinib vorlagen (Fragestellung 1 und 3 des pU). Darüber hinaus sollte die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf die Anwendungssituationen, für die keine Interventionsstudien vorlagen, diskutiert werden.

Dem Vorgehen des pU wurde nur teilweise gefolgt. Auch wenn im Zulassungsverfahren von Afatinib keine vergleichenden Studien für Patienten mit ECOG-PS 2 durchgeführt wurden, sollte die für das Dossier erfolgte Selektion relevanter klinischer Studien diese Fragestellung nicht außer Acht lassen. Die Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools mit einer Suche in Studienregistern (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1) hat jedoch keine relevanten Studien für diese Fragestellung identifiziert, daher hatte dieses Vorgehen des pU keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Einschlusskriterien

Aufgrund des Fehlens von Studien mit nicht vorbehandelten Patienten mit einem ECOG-PS 2 hat der pU diese Fragestellung nicht adressiert. Daher bleibt diese auch in den Einschlusskriterien für die Studienpopulation und die Vergleichstherapie unberücksichtigt.

Den Einschlusskriterien des pU wurde mit folgenden Einschränkungen gefolgt:

Patientenpopulation

Der pU betrachtete in seiner Fragestellung 3 neben der Patientengruppe mit einer Zweitlinientherapie auch Patienten, die weitere Folgetherapielinien erhielten. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde jedoch der Zusatznutzen von Afatinib nur für diejenigen Patienten bewertet, die mit nur einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelt wurden. Die fortgeschrittene Therapiesituation (Dritt- und Folgelinien) wurde vom G-BA bezüglich der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Afatinib nicht als relevant eingestuft und entsprechend nicht adressiert.

Endpunkte

Die Bewertung des pU erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen. Der pU nennt aus diesen Kategorien eine Reihe von Endpunkten, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige der genannten Endpunkte ergab sich die Patientenrelevanz allerdings nicht unmittelbar. Die in den Einschlusskriterien des pU genannten Endpunkte wurden daher auf Patientenrelevanz geprüft. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Studientyp

Die Bewertung des pU sollte auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien erfolgen. Für den Fall, dass solche für die Fragestellungen nicht vorlagen, sollten nach Angaben des pU Studien der besten verfügbaren Evidenzstufe herangezogen werden. Dabei war insbesondere der Einbezug von Evidenz vorgesehen, die im Zulassungsverfahren bewertet wurde. Für Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe sollte eine Prüfung erfolgen, inwieweit diese zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet sind.

Diesem Vorgehen wird nur teilweise gefolgt. Es ist zwar richtig, dass eine Prüfung der Eignung der Studien zur Ableitung eines Zusatznutzens erforderlich ist. Diese Prüfung sollte sich aber auf alle vorgelegten Studien unabhängig davon beziehen, ob diese im Zulassungsverfahren bewertet wurden.

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 4A (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 4A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und Nicht-RCTs. Dieser Methodik wurde 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 4A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, RCT gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, inklusive des Patientenflussdiagramms) und Nicht-RCT 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 wurden ergänzend die Kriterien Anzahl der Therapie- und Studienabbrecher und Anzahl der Patienten mit Adenokarzinom aufgenommen.

Endpunkte

Als patientenrelevante Endpunkte führt der pU Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrates, 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 erfolgte 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 4A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Der pU gibt an, dass die Voraussetzung der klinischen Homogenität für eine metaanalytische Zusammenfassung von Einzelstudien in der Nutzenbewertung nicht gegeben war. Der pU verzichtet daher auf eine detaillierte Beschreibung metaanalytischer Methodik. Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen wurde, wurde dieses Vorgehen nicht weiter kommentiert.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt an, die in den Studienberichten referenzierten Sensitivitätsanalysen darzustellen, sofern sie von den primären Ergebnissen abwichen. Weitere Angaben fehlen an dieser Stelle. Allgemein könnte eine Sensitivitätsanalyse sowohl dazu geeignet sein, das Vertrauen in die Ergebnisse zu schwächen oder zu stärken. Die Ergebnisse von angemessenen Sensitivitätsanalysen sollten daher unabhängig von ihrer Diskrepanz zu den primären Ergebnissen

mindestens dargestellt und im Zusammenhang mit den Ergebnissen der Primäranalyse diskutiert werden.

Des Weiteren stellt der pU verschiedene Operationalisierungen der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar, die er als Sensitivitätsanalysen bezeichnet. Von diesen Operationalisierungen wurde nur eine für die Bewertung herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

In der Zeit bis zum 3. Datenschnitt bemerkte der pU, dass ein Proband mit EGFR-Wildtyp fälschlicherweise in die Studie LUX-Lung 3 eingeschlossen und der Gruppe der Probanden mit Del19-EGFR-Mutation zugeordnet worden war. Im Gegensatz zum 2. Datenschnitt ging der Proband bei den Auswertungen des 3. Datenschnitts deshalb nicht in die Subgruppe Del19 sondern in die Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen ein. Zur Berechnung eines Effekts der Therapien auf das Gesamtüberleben in der Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen zum 3. Datenschnitt führte der pU eine Sensitivitätsanalyse dahin gehend durch, dass dieser eine Proband nicht berücksichtigt wurde. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde und welche potenziellen Effektmodifikatoren berücksichtigt wurden. Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3.

Der pU bewertete 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. Der Methodik wurde mit den folgenden Einschränkungen gefolgt.

Die in Abschnitt 2.7.2.4.2 beschriebene mögliche Verzerrung durch informative Zensierungen und unterschiedliche Behandlungszeiten der Therapiearme konnte bei der Betrachtung der Subgruppen zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den Subgruppen führen. Allein durch diese unterschiedliche Verzerrung hätten aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren können. Die Richtung einer Verzerrung ist dabei nicht einzuschätzen.

Die Ergebnisse der Interaktionstests basierend auf Überlebenszeitanalysen für die Endpunkte zur Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden deshalb nur bei einem Beleg für Interaktion berücksichtigt, d. h. wenn der p-Wert für eine Interaktion $< 0,05$ war. Hinweise auf Interaktion ($0,05 \leq p < 0,2$) wurden aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in diesen Endpunkten nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Es wurde davon abgesehen, Interaktionstests für die Endpunkte zu UE zu berücksichtigen, da die drastisch unterschiedlichen Beobachtungszeiträume zwischen den Therapiearmen schon auf Ebene der Gesamtpopulation für diese Endpunkte nur qualitative Aussagen zulassen (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-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Der pU listet in Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.1 des Dossiers 3 von ihm durchgeführte RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf. Des Weiteren kommentiert er die Studie LUX-Lung 8 [8], die er nicht in die Liste der von ihm durchgeführten RCTs aufnimmt. Die Studie LUX-Lung 8 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie, die eine Zweitlinien-Therapie mit Afatinib im Vergleich zu Erlotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit plattenepithelialer oder gemischter Histologie nach Einsatz einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie untersucht. Laut pU wurden die Patienten nicht nach EGFR-Mutationsstatus selektiert, weshalb die Studie nicht dem Zulassungsstatus von Afatinib entspreche.

Aus den Angaben in der Diskussion der Publikation zur Studie LUX-Lung 8 geht hervor, dass für 238 der 795 randomisierten Patienten – ausgewählt auf Basis ihres Therapieansprechens hinsichtlich PFS – post hoc der EGFR-Mutationsstatus bestimmt wurde [9]. Diese Untersuchung wies bei 14 der 238 Patienten (6 %) eine EGFR-Mutation nach. Für die verbleibenden 557 Patienten bleibt die Anzahl der Patienten mit EGFR-Mutation unklar. Durch die post hoc vorgenommene Auswahl von Patienten mit EGFR-Mutationsstatus aus der Studie LUX-Lung 8 ist jedoch von einer Aufhebung der Randomisierung der Studie auszugehen. Daher sind die Ergebnisse dieser Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Aus den weiteren vom pU vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

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

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suche im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU verwendet Suchbegriffe spezifisch zum nichtkleinzelligen Lungenkarzinom und zum Adenokarzinom (Modul 4A, Anhang 4-B1). Dies führt dazu, dass beispielsweise Registereinträge zum Plattenepithelkarzinom der Lunge wie beim Eintrag zur Studie LUX-Lung 8 [10], durch die Suche des pU nicht gefunden werden.

Erhebliche Abweichungen ergaben sich bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für das ICTRP Search Portal.

Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU ergab 72 Treffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 53. Diese Differenz ist nicht durch den unterschiedlichen Suchzeitraum zu erklären, zumal eine Einschränkung nach neuen Referenzen auf der Suchoberfläche für den Zeitraum von 16.02.2015 (Suche des pU) bis 27.05.2015 (eigene Suche) 3 neue Treffer ergab.

Zusammenfassung

Die bibliografische Recherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist dagegen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlich relevanten Studien zu Afatinib identifiziert.

Nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen

Der pU hat für Fragestellung 2 (mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelte Patienten) separate Informationsbeschaffungen nach nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Diese sind in Bezug auf die bibliografische Recherche und die Suche in Studienregistern

identisch. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich sowohl auf die Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien sowie auf die zu weiteren Untersuchungen.

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis auf Unvollständigkeit der Studienliste des pU.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Afatinib durchgeführt.

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

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Afatinib durchgeführt.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suche im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU verwendet Suchbegriffe spezifisch zum nichtkleinzelligen Lungenkarzinom und zum Adenokarzinom (Modul 4, Anhang 4-B1). Dies führt dazu, dass beispielsweise Registereinträge zum Plattenepithelkarzinom der Lunge wie beim Eintrag zur Studie LUX-Lung 8 [10], durch die Suche des pU nicht gefunden werden.

Erhebliche Abweichungen ergaben sich bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für das ICTRP Search Portal und das EU Clinical Trials Register.

Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU im ICTRP Search Portal ergab 72 Treffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 53. Diese Differenz ist nicht durch den unterschiedlichen Suchzeitraum zu erklären, zumal eine Einschränkung nach neuen Referenzen auf der Suchoberfläche für den Zeitraum von 16.02.2015 (Suche des pU) bis 27.05.2015 (eigene Suche) 3 neue Treffer ergab.

Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU im EU Clinical Trials Register ergab lediglich 20 Treffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 24.

Zusammenfassung

Die bibliografische Recherche des pU nach relevanten nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen mit Afatinib ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU nach relevanten nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen mit Afatinib ist dagegen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten Daten nicht relevant waren (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) 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 [11-14]) bzw. von Afatinib mit Cisplatin + Gemcitabin (LUX-Lung 6 [13,15,16]). 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 an. 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 wurde in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen. In dieser Studie wurde Cisplatin in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche und Gemcitabin in einer Dosierung von 1000 mg/m² Körperoberfläche 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 – analog zum Erstdossier zu Afatinib [17] –, dass die Studie LUX-Lung 6 in Asien durchgeführt wurde und die eingesetzten Dosierungen dem in China aktuell verwendeten und empfohlenen Therapieschema entsprechen. Die Argumentation des pU sowie die Einschätzung hierzu sind der Erstbewertung von Afatinib (Auftrag A13-41 [3]) zu entnehmen. Zudem führt der pU mit Verweis auf die Studie AVAiL [18] an, dass die niedrigere Gemcitabin-Dosis eher der klinischen Realität entspreche, da die höhere Dosierung zu erheblichen Toxizitäten führe. Darüber hinaus weist der pU auf die Meta-Analyse von Mörh 2014 [19] hin, in der verschiedene Monotherapie mit unterschiedlichen Chemotherapiekombinationen bei Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium unter-

sucht werden (ECOG-PS 2). Nach Angaben des pU werden platinbasierte Chemotherapie-kombinationen eingeschlossen, in denen die Dosierung von Gemcitabin unterhalb der Dosierung der deutschen Fachinformation liegen [19].

Für die frühe Nutzenbewertung in Deutschland ist die in Deutschland bzw. Europa zugelassene Dosierung des zu bewertenden Arzneimittels und der Vergleichstherapie entscheidend. In der vom pU angeführten Meta-Analyse Mörth 2014 ist lediglich eine Studie zur Kombinationstherapie Cisplatin + Gemcitabin eingeschlossen, in der Gemcitabin in einer Dosierung von 1200 mg/m² Körperoberfläche eingesetzt wurde. Diese Studie ist nicht geeignet, die Übertragbarkeit der Wirksamkeit von Gemcitabin in der Dosierung von 1000 mg/m² Körperoberfläche in Kombinationstherapie mit Cisplatin auf eine Gemcitabin-Dosierung von 1250 mg/m² zu zeigen. In der Studie AVAiL sollte die Wirksamkeit einer zusätzlichen Gabe von Bevicizumab zu einer Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin und Gemcitabin untersucht werden. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten Gemcitabin dabei in einer Dosierung von 1250 mg/m² Körperoberfläche. Die Studie war somit nicht auf die Untersuchung der Toxizität unterschiedlicher Gemcitabin-Dosierungen ausgerichtet. Insgesamt ist keine der vom pU aufgeführten Quellen geeignet, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie LUX-Lung 6 auf eine zulassungskonforme Dosierung von Gemcitabin in der Kombinationstherapie mit Cisplatin zu zeigen.

Mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelte Patienten

Der pU identifiziert keine direkt vergleichenden Studien, in denen Afatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gefitinib, Erlotinib) bei Chemotherapie-vorbehandelten Patienten verglichen wird. Daher betrachtet er für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der einarmigen Studie LUX-Lung 2 mit Afatinib [20,21]. Er führt keine Recherchen nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch, ohne dies zu begründen.

Diesem Vorgehen wurde nicht gefolgt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sind Aussagen zum Zusatznutzen allenfalls beim Vorliegen dramatischer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich [7]. Um einen dramatischen Effekt abzuleiten, wären neben der grundsätzlichen Eignung der Studien zu Afatinib außerdem hinreichende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich dieser Endpunkte notwendig, die eine Abschätzung der Größe des Effekts 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 waren auf Grundlage der Studie LUX-Lung 2 daher nicht möglich.

Darüber hinaus erhielten in der LUX-Lung-2-Studie 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.

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 4A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Studiendesign

Relevant für die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib war 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. Es lagen Ergebnisse zu mehreren Datenschnitten vor. Die in den Studienberichten und in Modul 4A dargestellten Ergebnisse bilden den ersten Datenschnitt vom Februar 2012, sowie den 3. Datenschnitt vom November 2013 ab. Der erste Datenschnitt war primär für die Analysen des PFS geplant, der 3. Datenschnitt primär für die Analysen des Gesamtüberlebens. Zudem wurde nach Angaben des pU auf Anforderung der Zulassungsbehörden im Januar 2013 für den Endpunkt Gesamtüberleben ein weiterer Datenschnitt angefordert, der im vorliegenden Dokument als 2. Datenschnitt bezeichnet wird (siehe auch Abschnitt 2.3.1.2). Die Ergebnisse für diesen Datenschnitt stellt der pU ebenfalls dar. Für die Nutzenbewertung zieht der pU für alle Endpunkte außer Gesamtüberleben den 1. Datenschnitt heran, die Effekte von Afatinib auf Gesamtüberleben bewertet er anhand des 3. Datenschnitts.

Diesem Vorgehen wurde nur teilweise gefolgt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden für alle Endpunkte bei vergleichbarer Ergebnissicherheit primär die Daten des 3. Datenschnitts herangezogen, da dieser Ergebnisse über einen längeren Zeitraum als der 1. oder 2. Datenschnitt liefert. Für den Endpunkt Gesamtüberleben allerdings sind die Ergebnisse des 3. Datenschnitts aufgrund von Behandlungswechslern des Chemotherapie-Arms auf eine Afatinibbehandlung in der Folgetherapie potenziell hoch verzerrt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) während die Ergebnisse des 2. Datenschnitts mit einem geringen Verzerrungspotenzial behaftet sind. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden daher zur Erhöhung der Aussagekraft der Ergebnisse ergänzend die Ergebnisse des 2. Datenschnitts betrachtet. Eine Begründung für dieses Vorgehen ist Abschnitt 2.7.2.4.2 zu entnehmen.

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 [6]. In der Studie LUX-Lung 3 wird jedoch ausschließlich die Patientenpopulation mit der histologischen Ausprägung des Adenokarzinoms untersucht. Für Patienten mit anderen histologischen Formen des NSCLC konnten auf Grundlage der Studie LUX-Lung 3 somit keine Aussagen zum Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden. Der pU bezieht sich in Modul 3A jedoch auf Daten einer Kohortenstudie aus Deutschland sowie auf eine Auswertung des IMS Oncology Analyzer [22,23]. Aus diesen leitet er ab, dass es sich bei den für EGFR-Mutationen positiven Tumore überwiegend um Adenokarzinome der Lunge handelt (bis zu > 90 %). Eine Reihe weiterer Veröffentlichungen bestätigen diese Einschätzung [24-26]. 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.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt in Modul 4A Abschnitt 4.3.1.2.1 an, die Ergebnisse der Studie LUX-Lung 3 als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar anzusehen. Als Begründung führt der pU die vergleichbare Altersspanne der Patienten der Studie LUX-Lung 3 mit der Altersspanne der Patienten, die in der Erstlinie palliativ versorgt werden, an [27]. Außerdem verweist er darauf, dass neben Asiaten 28 % der Patienten der LUX-Lung-3-Studie Kaukasier waren, von denen 21 % aus Europa stammten. Zwar sei die sich daraus ergebende eingeschränkte Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext bereits vom G-BA in seiner Beschlussfassung vom 08.05.2014 [28] festgestellt worden, aber die Subgruppenanalysen bestätigten, dass für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Ethnie vorlag und sich auch bei der Symptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UE insgesamt konsistente Effekte für Asiaten und Nicht-Asiaten zeigten. Auch das im Versorgungsalltag höhere Vorkommen einer EGFR-Mutation bei Frauen als bei Männern spiegelt sich aus Sicht des pU in der Studienpopulation der Studie LUX-Lung 3 wider. Der pU betont, dass bei der im Anwendungsgebiet liegenden Population der EGFR-Mutationsstatus und nicht demografische Kriterien entscheidend für die Wirksamkeit von Afatinib seien.

Die vom pU aufgeführten Angaben waren insbesondere hinsichtlich der Ethnie nur bedingt nachvollziehbar. Auch wenn sich für die Ableitung des Zusatznutzens von Afatinib in der vorliegenden Nutzenbewertung keine relevanten Subgruppenunterschiede zwischen Asiaten und Nicht-Asiaten zeigten, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen

Versorgungskontext aufgrund der überwiegenden Durchführung der LUX-Lung-3-Studie in asiatischen Studienzentren eingeschränkt.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Da für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die Studie LUX-Lung 3 relevant ist, wird nur diese Studie im Folgenden kommentiert.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Der pU bewertete das Verzerrungspotenzial der Studie LUX-Lung 3 als niedrig. Der Einschätzung des pU eines niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurde gefolgt. Die fehlende Verblindung wurde 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 wurde vom pU als hoch verzerrt angegeben, da die Patienten nach Ende der Chemotherapie bzw. in beiden Behandlungsarmen nach Abbruch der Behandlung auf eine andere Therapie wechseln konnten. Im Afatinib-Arm erhielten 69 % der 230 Randomisierten mindestens eine Folgetherapie, wobei mindestens 36 % eine EGFR-TKI-Behandlung erhielten. Im Cisplatin + Pemetrexed-Arm erhielten 85 % der 115 Randomisierten mindestens eine Folgetherapie, wobei mindestens 70 % eine EGFR-TKI-Behandlung bekamen. Da der Anteil an Patienten mit einer EGFR-TKI-Folgebehandlung im Cisplatin + Pemetrexed-Arm höher war, schloss der pU eine Überschätzung des Behandlungseffekts in diesem Arm nicht aus und ging daher von einer Verzerrung zuungunsten von Afatinib aus. Wie schon in der Bewertung A13-41 von Afatinib, wurde dieser Begründung des pU nicht gefolgt, da die Folgetherapien als Teil einer Therapiestrategie für die Behandlung der Patienten zu sehen sind. Allerdings hatten zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts mindestens 9 (7,8 %) bis maximal 11 (9,6 %) der Probanden aus dem Cisplatin + Pemetrexed-Arm eine Folgetherapie mit Afatinib erhalten. Dieser gerichtete Behandlungswechsel auf Afatinib als Folgetherapie führte dazu, dass das Verzerrungspotenzial für Gesamtüberleben zum 3. Datenschnitt in der vorliegenden Nutzenbewertung als hoch angesehen wurde. Eine Richtung der potenziellen Verzerrung lässt sich nicht festlegen. Zur abschließenden Beurteilung der möglichen Verzerrung der Therapieeffekte durch die Behandlungswechsler wäre die Darstellung der Verteilung der Wechsler auf die Subgruppen (insbesondere den EGFR-Mutationsstatus) sowie angemessene Sensitivitätsanalysen notwendig gewesen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben zum 2. Datenschnitt wurde hingegen als niedrig angesehen (siehe Dossierbewertung A13-41 [3]). Zu diesem Datenschnitt gab es

weniger Behandlungswechsler und es ist davon auszugehen, dass die gewechselten Patienten noch nicht so lange unter Afatinibbehandlung waren, zumal alle Therapiewechsler Afatinib erst als Drittlinientherapie erhielten. Aus diesem Grund wurden für die Bewertung der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben der 2. und der 3. Datenschnitt gemeinsam betrachtet.

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 begründete der pU mit der fehlenden Verblindung der Endpunkterheber. Dieser Einschätzung wurde gefolgt. Beim Endpunkt Schmerzen (andere) trug zudem der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten zum hohen Verzerrungspotenzial bei.

Darüber hinaus war zu beachten, dass die Behandlungsdauern in beiden Behandlungsgruppen unterschiedlich waren (Afatinib: bis Progression; Chemotherapie: maximal 6 Zyklen zu 21 Tagen). Dies ging wahrscheinlich mit unterschiedlich langen Beobachtungszeiten einher, da die Erhebung der Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils nur bis zur Progression bzw. bis zum Start einer Folgetherapie erfolgte. Der Unterschied in den Beobachtungszeiten wird vom pU nicht angegeben, konnte aber in einem sehr weiten Bereich liegen und dabei ist ein starker Unterschied nicht unplausibel. Für die Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung ist außerdem durch die Zensierung bei Progression oder Beginn einer Folgetherapie eine informative Zensierung nicht ausgeschlossen. In dieser Situation ist die Auswirkung der Zensierung nicht einzuschätzen, was zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitrug.

Des Weiteren ist davon auszugehen, dass die Beobachtungszeiten im Studienverlauf immer diskrepanter wurden. Zu Beginn des Zeitraums zwischen dem 1. und 3. Datenschnitt waren im Chemotherapie-Arm der Studie LUX-Lung 3 nur noch ca. 10 % und im Afatinib-Arm noch ca. 25 % der ursprünglich randomisierten Patienten unter Beobachtung (d. h., diese Patienten hatten keine Progression oder Tod erlitten und noch keine Folgetherapie begonnen). Aufgrund dieser Diskrepanz erscheint das über naive Proportionen geschätzte relative Risiko für die Operationalisierung der durchschnittlichen Verbesserung um mindestens 10 Punkte zum 3. Datenschnitt nicht adäquat. Die Responderanalysen wurden dementsprechend in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Auch eine qualitative Bewertung ist in diesem Fall nicht möglich, da sich keine Richtung einer Verzerrung angeben lässt: Eine längere Beobachtung der Patienten im Chemotherapie-Arm könnte sowohl dazu führen, dass eine Person von einem Therapieansprecher zu einem Nichtansprecher wird, als auch umgekehrt. Eine Möglichkeit, die unterschiedlichen Beobachtungsdauern in der Auswertung zu berücksichtigen, wären Analysen zur Zeit bis zur Verbesserung. Das für die vorliegende Responderanalyse gewählte Responsekriterium der durchschnittlichen Verbesserung um 10 Punkte ist für eine solche Auswertung aber nicht verwendbar. Aus diesem Grund müsste hilfsweise die Zeit bis zur einmaligen Verbesserung herangezogen werden.

Schadenendpunkte

Der pU bewertete das Verzerrungspotenzial für die Schadenendpunkte als hoch aufgrund unverblindeter Erhebung, unterschiedlich langer Beobachtungszeiten beziehungsweise der Möglichkeit von Zensierungen oder der möglichen Verletzung der Annahme konstanter Hazards (für die Auswertungen über relative Risiken oder Inzidenzdichteverhältnisse).

Dieser Einschätzung wurde bedingt gefolgt; die Ergebnisse wurden als so unsicher erachtet, dass sie nur zu qualitativen Aussagen herangezogen wurden.

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 erfolgte, während die Chemotherapie nach spätestens 6 Zyklen mit jeweils 21 Tagen beendet war. Daraus lassen sich unter der Annahme, dass alle Patienten die 28 Tage Nachbeobachtung ausgeschöpft haben, mediane Beobachtungszeiten von $336 + 28 = 364$ Tagen im Afatinib-Arm und $105 + 28 = 133$ Tagen im Cisplatin + Pemetrexed-Arm schätzen. Die medianen Beobachtungszeiten im Vergleichsarm betragen also nur 37 % der medianen Beobachtungszeiten im Afatinib-Arm.

In der Regel stellen Überlebenszeitanalysen bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten eine adäquate Analyseverfahren dar. Informative Zensierungen, wie sie im vorliegenden Fall beispielsweise durch Progression verursacht werden konnten, lassen bei so drastisch unterschiedlichen Beobachtungszeiten allerdings kaum eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse solcher Überlebenszeitanalysen zu. Auch die Berechnung von Inzidenzdichteverhältnissen erschien nicht angemessen. Über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzte relative Risiken stellen keine adäquate Auswertung dar, fanden aber eingeschränkte, qualitative Berücksichtigung in der vorliegenden Nutzenbewertung. Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheit ist die Größe des Effekts allerdings nicht quantifizierbar.

Vergleich der Beobachtungszeiten der Schadenendpunkte und der Symptom- und Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und LC13

Während die Schadenendpunkte bis 28 Tage nach der Behandlung erhoben wurden, wurden die Symptom- und gesundheitsbezogenen 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 Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen möglicherweise moderater als für die Schadenendpunkte.

Verzerrungspotenzial und Ableitung der Beleglage der Analysen zu Subgruppen und Effektmodifikatoren (Morbiditäts-, Lebensqualitäts- und Schadenendpunkte)

Zu der oben beschriebenen potenziellen Verzerrung durch die informativen Zensierungen und unterschiedlichen Beobachtungszeiten der Behandlungsgruppen kommt für Betrachtungen der Subgruppen hinzu, dass sich auch die Subgruppen in diesen Eigenschaften unterscheiden können. Dadurch kann es zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den Subgruppen kommen. Allein durch diese unterschiedliche Verzerrung können aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren. Die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen werden deshalb für Endpunkte der Morbidität oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur bei einem Interaktions-p-Wert $p < 0,05$ dargestellt. Für die Schadenendpunkte wurden die Ergebnisse aufgrund potenziell informativer Zensierung und drastisch unterschiedlicher Beobachtungszeiten zwischen den Therapiearmen auf Gesamtpopulationsebene nur qualitativ interpretiert. Die Subgruppenanalysen wurden aus diesem Grund nicht bewertet.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4A (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.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

In der Studie LUX-Lung 3 wurde die finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben nach 209 Todesfällen geplant und wurde nach 213 Todesfällen durchgeführt. Die Ergebnisse dieses 3. Datenschnitts wurden vom pU für die Bewertung herangezogen. Diesem Vorgehen wird bedingt gefolgt. Der 3. Datenschnitt liefert zwar Ergebnisse über einen vergleichsweise längeren Zeitraum als der 2. Datenschnitt. Allerdings sind die Ergebnisse des 3. Datenschnitts aufgrund von Behandlungswechslern des Chemotherapie-Arms in den Afatinib-Arm in der Folgetherapie potenziell hoch verzerrt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts decken zwar eine kürzere Beobachtungsdauer ab, sind jedoch mit einem geringen Verzerrungspotenzial behaftet (u. a. aufgrund einer geringeren Anzahl an Patienten des Chemotherapie-Arms, die in der Folgetherapie auf Afatinib gewechselt sind und der kürzeren Zeit, die diese Patienten zum 2. Datenschnitt unter Afatinib verbracht hatten). Für die Ableitung des Zusatznutzens von Afatinib wurden daher die Ergebnisse des 2. (Grundlage der Erstbewertung) und des 3. Datenschnitt in der Gesamtschau betrachtet.

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben: nicht eingeschlossen

Der pU diskutiert die Patientenrelevanz von PFS im Hinblick auf 3 größere Punkte: den 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. Der pU nennt dabei die gleichen Argumente wie im Erstdossier zu Afatinib [17]. Die Argumentation des pU sowie die Einschätzung hierzu sind der Erstbewertung von Afatinib (Auftrag A13-41 [3]) zu entnehmen.

Auch die vom pU angeführte Patientenpräferenzstudie, die zeige, dass aus Patientensicht PFS zu den wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie zähle [29], ist nicht geeignet, die Patientenrelevanz des PFS zu zeigen, da in der Studie lediglich eine selektive Auswahl patientenrelevanter Attribute erfolgte und zum Beispiel Gesamtüberleben gänzlich als patientenrelevantes Attribut fehlte.

Die Auswertung des Endpunkts PFS ging nicht in die vorliegende Bewertung ein.

- Objektive Ansprechrate: nicht eingeschlossen

Der pU nennt die gleichen Argumente wie im Erstdossier zu Afatinib [17]. Die Argumentation des pU sowie die Einschätzung hierzu sind der Erstbewertung von Afatinib (Auftrag A13-41 [3]) zu entnehmen.

Die Auswertung dieses Endpunkts ging nicht in die vorliegende Bewertung ein.

- Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen): eingeschlossen

Der krebspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) und sein lungenkrebspezifisches Ergänzungsmodul EORTC QLQ-LC13 wurden für die Darstellung der Symptomatik der Erkrankung herangezogen, weiterhin die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zur Darstellung der Lebensqualität. Beide Instrumente sind validiert [30-34].

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 [35]. 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 die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-LC13 zur Erhebung spezifischer Symptomatik bei Patienten mit Lungenkrebs in der Studie angewendet [31]. 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 wurde gefolgt.

Der pU stellt die Analysen der Morbiditäts- und Lebensqualitätsskalen für beide präspezifizierten Datenschnitte (1. und 3. Datenschnitt) dar, zieht aber nur den 1. Datenschnitt zur Bewertung heran. Diesem Vorgehen wurde nicht gefolgt. Für alle Morbiditäts- und Lebensqualitätsskalen wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung der 3. Datenschnitt herangezogen, da dieser aufgrund der längeren Beobachtungszeiten der Patienten mehr Informationen liefert.

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

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

Abweichend vom pU wurde von den beiden genannten Operationalisierungen ausschließlich die Zeit bis zur Verschlechterung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Bereits zum 1. Datenschnitt hatten alle Patienten des Chemotherapie-Arms die Therapie aufgrund der prädefinierten Behandlungsdauer von maximal 6 Zyklen à 21 Tage beendet. Damit waren schon zum 1. Datenschnitt sehr unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen dem Chemotherapie- und Afatinib-Arm möglich und nicht unplausibel, ebenso wie ein weiteres Auseinanderdriften der Beobachtungsdauern zwischen dem 1. und 3. Datenschnitt. Aus diesen Gründen erschien das über naive Proportionen geschätzte relative Risiko für die Verbesserung der Symptomatik für die Auswertung des 3. Datenschnitts nicht adäquat. Weitere Angaben sind Abschnitt 2.7.2.4.2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

- Gesundheitszustand,
 - EQ-5D VAS: eingeschlossen, aber aufgrund fehlender Angaben zu Subgruppen-ergebnissen nicht herangezogen

Der pU zieht 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 [36]. Der pU bezieht die EQ-5D VAS zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität heran. Abweichend davon wird die EQ-5D VAS in der vorliegenden Nutzenbewertung unter dem Komplex Morbidität (Gesundheitszustand) gefasst. Dabei schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf der VAS zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Zum EQ-5D VAS wurden vom pU keine Subgruppenergebnisse vorgelegt, obwohl sich bei der Erhebung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 relevante Effektmodifikationen zeigten. Die Ergebnisse anhand der EQ-5D VAS wurde aus diesen Gründen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): 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).

Abweichend vom Vorgehen des pU wurde von den beiden unter dem Endpunkt Symptomatik genannten Operationalisierungen aus den oben genannten Gründen ausschließlich die Zeit bis zur Verschlechterung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Eine Begründung hierfür ist Abschnitt 2.7.2.4.2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

- EQ-5D-Indexwert: nicht eingeschlossen

Der Fragebogen EQ-5D misst 5 Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands (Utility Score) und enthält zusätzlich eine visuelle Analogskala zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands (VAS) [36]. Die VAS wird in der vorliegenden Nutzenbewertung unter dem Komplex Morbidität (Gesundheitszustand) gefasst. Aus den Angaben in den vorliegenden Unterlagen zur Erhebung dieses Endpunkts geht hervor, dass der Summenscore nur als Nutzwert und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden kann. Der EQ-5D Indexwert wurde daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Nebenwirkungen

Es ist anzumerken, dass die vom pU in Modul 4A 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, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wurde nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird 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)
- Abbruch aufgrund von UE: eingeschlossen, es liegen nur qualitativ interpretierbare Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2)
- besondere Nebenwirkungen: nicht 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 der Vergleichstherapien. Bei der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse, führt der pU zusätzlich Mundschmerzen und Schluckbeschwerden unter „besondere Nebenwirkungen“ auf.

Wie in Abschnitt 2.7.2.4.2 beschrieben, wurden die Ergebnisse der Schadenendpunkte als so unsicher erachtet, dass sie nur zu qualitativen Aussagen herangezogen wurden. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde daher auf die weitere Betrachtung einzelner, besonderer Nebenwirkungen verzichtet.

In Tabelle 27 sind beispielhaft die häufigsten schweren Ereignisse (CTCAE-Grad = 3) dargestellt. Schwere Ereignisse des CTCAE-Grades 4 traten in der LUX-Lung-3-Studie für die entsprechenden Preferred Terms insgesamt selten auf.

Die Ereignisse Diarrhö, Hautausschlag und Nagelveränderung traten fast ausschließlich im Afatinib-Arm auf. Die Raten lagen dabei zwischen 12,2 % und 15,3 %. 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 verhielten sich die Ereignisse Ermüdung, 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. Auf Basis der Gesamtschau der spezifischen UE ist dementsprechend keine eindeutige Richtung hinsichtlich eines höheren oder geringeren Schadens von Afatinib

zu erkennen. Dementsprechend hätte auch die Berücksichtigung dieser Ergebnisse keine Auswirkungen auf die Gesamtaussage gehabt.

Tabelle 27: Häufigste schwere UE (CTCAE Grad = 3), die in ≥ 5 % aller Patienten einer Behandlungsgruppe auftraten – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed

Studie Endpunkt ^a	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed	
	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)
LUX-Lung 3				
Diarrhö	229	35 (15,3)	111	2 (1,8)
Hautausschlag	229	30 (13,1)	111	0 (0,0)
Nagelveränderung (Paronychie)	229	28 (12,2)	111	0 (0,0)
Ermüdung	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 3. Datenschnitts vom 14.11.2013 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus				

In Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung werden ergänzend alle UE dargestellt, die mit einer Häufigkeit von ≥ 15 % in einer der beiden Behandlungsgruppen auftraten, sowie alle schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in einer Behandlungsgruppe und SUE und Abbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in einer Behandlungsgruppe.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU betrachtet in seiner Bewertung die folgenden Subgruppenmerkmale:

- Alter zu Studienbeginn (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht
- ECOG-PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)
- EGFR-Mutationen:
 - L858R vs. Del19 vs. andere
 - häufige (Del19 oder L858R) vs. andere (vom pU als seltene bezeichnet)
- Ethnie (asiatisch vs. nicht asiatisch)

Die aufgeführten Subgruppenmerkmale inklusive der Trennwerte waren in der LUX-Lung-3-Studie a priori für Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und die objektive Ansprechrare geplant. Für die anderen Nutzenendpunkte waren diese Subgruppenanalysen laut Angaben in den Studienunterlagen, wenn angemessen (z. B. ausreichende Subgruppengröße), ebenso vorgesehen. 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 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 / weitere, 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 wurde nicht gefolgt. Das Vorhandensein von Hirnmetastasen sowie der Raucherstatus können möglicherweise prognostische Faktoren darstellen, sodass ihr Ausschluss nicht gerechtfertigt erschien. 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 wurden diese Faktoren für die Nutzenbewertung als relevant erachtet. Für die Subgruppenmerkmale geografische Region und Hirnmetastasen lagen jedoch auch im Studienbericht nur Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor. Für das Merkmal Mutationen wurde primär die Kategorisierung der EGFR-Mutationen in die Kategorien Del19, L858R und andere für die Nutzenbewertung verwendet, da die auch der Einteilung als Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung entspricht und diese Kategorisierung differenzierte Aussagen zulässt. Die Kategorisierung in häufig (Del19 und L858R) und selten (andere) wurde nur bei ausreichender Homogenität zwischen Del19 und L858R zur Bewertung hinzugezogen (siehe Abschnitt 2.4.1.4).

Die weitere Differenzierung der Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen erscheint aufgrund der beobachteten negativen Effekte einer Afatinibbehandlung zum 2. Datenschnitt in dieser Patientengruppe inhaltlich zunächst sinnvoll. Die vom pU berechneten Teil-Ergebnisse zu den Behandlungseffekten in den verschiedenen anderen Mutationsgruppen (Exon 20 / L861Q / G719S/A/C / T790M / S768I / weitere) lagen allerdings nur für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Daher war es nicht möglich, umfassende, differenzierte Nutzaussagen für die verschiedenen anderen EGFR-Mutationsgruppen zu treffen. Die Ergebnisse ebenso wie die Verteilung der verschiedenen anderen Mutationen in den beiden Behandlungsarmen sind in Anhang C dargestellt.

Differenzierte Darstellung des Subgruppen-Merkmals der anderen Mutationen

Der pU weist darauf hin, dass es sich bei der Subgruppe der Patienten mit anderen (seltenen) Mutationen um eine sehr kleine und heterogene Gruppe mit unterschiedlichen Mutationstypen handelt. Zur Erhöhung der aus seiner Sicht begrenzten Aussagekraft der Einzelstudien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6, führte der pU daher zusätzlich eine kombinierte Analyse dieser beiden Studien unter Hinzuziehung der einarmigen Studie LUX-Lung 2 durch. Insgesamt umfasst diese Analyse 75 Patienten. Nach Angaben des pU erfolgte die Auswertung jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl, dem Einschluss der einarmigen Studie LUX-Lung 2 und der prognostischen Unterschiede zwischen den Mutationstypen nur für den Afatinib-Arm innerhalb der einzelnen seltenen Mutationen. Die Untersuchung des pU bezieht sich auf die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und objektive Ansprechrates [37]. Aus dieser kombinierten Analyse leitet der pU aus der Rate und Dauer des Therapieantwort ab, dass Afatinib auch bei Patienten mit anderen (seltenen) EGFR-Mutationen wirksam sei, insbesondere bei Patienten mit G719X-, L861Q- und S768I-Mutationen. Bei anderen seltenen Mutationstypen, wie einer Insertion im Exon 20 oder T790M profitierten nur einzelne Patienten von einer Therapie mit Afatinib. Zum Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie differenziert nach den einzelnen seltenen Mutationen trifft der pU keine Aussagen.

Bei der vom pU vorgelegten Analyse handelt es sich um eine zusammengefasste Auswertung der jeweiligen Afatinib-Arme der Studien LUX-Lung 3, LUX-Lung 6 und LUX-Lung 2. Diese Auswertung lässt keinen Vergleich zwischen Afatinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu. Zudem gehen in die Auswertung des pU auch bereits mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten der Studie LUX-Lung 2 ein sowie solche, die eine nicht zulassungskonforme Afatinibdosierung erhielten (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Die Analyse wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht zur Bewertung des Subgruppenmerkmals der anderen (seltenen) EGFR-Mutationen – differenziert nach Mutationstyp – herangezogen.

Die vom pU vorgelegte Auswertung ist insgesamt nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit einzelnen seltenen Mutationen zu bewerten.

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 der einarmigen Studie LUX-Lung 2 vorzunehmen. Diesem Vorgehen wurde 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 4A (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 für die Bewertung des Zusatznutzens von nicht vorbehandelten Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 als relevant erachtet; 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. Auch unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene lassen sich aus Sicht des pU anhand der Studien prinzipiell Aussagen treffen, die im Falle gleichgerichteter Effekte 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, war ausschließlich die Studie LUX-Lung 3 für die vorliegende 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 [7]). Daher konnten 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 konnte jeweils maximal ein Anhaltspunkt abgeleitet werden. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist den Abschnitten 2.7.2.2 und 2.7.2.4.2 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 wurde nicht gefolgt, da die Studie LUX-Lung 2 allein keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten enthält und daher keine Aussagen daraus ableitbar waren (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 4A (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 Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 zunächst nach EGFR-Mutationsstatus differenzierte Aussagen und daran anschließend für die gesamte Population (ohne Aufteilung nach EGFR-Mutationsstatus) ab. Für die Ableitung des Zusatznutzens verweist der pU auf die Patientenpräferenzstudie von Mühlbacher 2014 [29]. Auf Basis dieser Studie ist aus Sicht des pU eine Gewichtung verschiedener Endpunkte bei der Abwägung des Zusatznutzens über mehrere Endpunkte möglich.

Für Patienten mit der EGFR-Mutation Del19 leitet der pU insbesondere aufgrund des Überlebensvorteils der Patienten unter Afatinib einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ab. Für Patienten mit der EGFR-Mutation L858R sieht der pU einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen als gegeben an. Er begründet dies auf die aus seiner Sicht bestehenden Vorteile von Afatinib bei der Verbesserung und der Zeit bis zur Verschlechterung schwerwiegender Symptome sowie einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender und anderer Nebenwirkungen. Für Patienten mit anderen (seltenen) EGFR-Mutationen leitet der pU mit Verweis auf die Unterschiede im Tumoransprechen und der Zeit bis zum Therapieversagen je nach Mutationstyp einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Afatinib ab.

Der Zusatznutzen von Afatinib in der Gesamtpopulation ergibt sich aus Sicht des pU im Besonderen aus der erheblichen Verlängerung des PFS sowie einer damit einhergehenden verbesserten Symptomkontrolle. Außerdem zeige sich ein Vorteil von Afatinib für die Lebensqualität und für viele Endpunkte aus der Kategorie der (besonderen) Nebenwirkungen.

In der Gesamtschau aller Endpunkte überwiegen aus Sicht des pU die positiven Effekte. Er leitet daher für die Patienten ohne Vorbehandlung mit einem ECOG-PS von 0-1 einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed sowie Cisplatin + Gemcitabin ab.

Aus den vorangegangenen Abschnitten und Kommentaren zum Dossier (hauptsächlich Abschnitte 2.4, 2.7.2.4.2, 2.7.2.4.3) ergeben sich Konsequenzen und Abweichungen 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 wurden unter anderem das PFS und die Krankheitskontrollrate aufgrund der vorliegenden Operationalisierungen nicht als patientenrelevante Endpunkte betrachtet und daher nicht berücksichtigt. Auch die vom pU genannte Patientenpräferenzstudie [29] ist nicht zur Gewichtung der Endpunkte für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet, da in der Studie lediglich eine selektive Auswahl patientenrelevanter Attribute erfolgte und zum Beispiel der Endpunkt Gesamtüberleben gänzlich als patientenrelevantes Attribut fehlt. Das hohe Verzerrungspotenzial der Endpunkte (mit Ausnahme des Gesamtüberlebens zum 2. Datenschnitt) führte zudem zu einer Herabstufung der Wahrscheinlichkeit der Ergebnisse. Insbesondere für die Ergebnisse des Gesamtüberlebens zeigten sich relevante Effektmodifikationen durch den EGFR-Mutationsstatus, die eine Nutzenbewertung auf Gesamtpopulationsebene nicht rechtfertigen. Die Beurteilung des Zusatznutzens ist in der vorliegenden Nutzenbewertung 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 Allgemeinzustands zur Folge hat (Lazarus-Phänomen) [38]. Er verweist zudem auf die Studie Liu 2011 [39], 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 [40] könne sogar bei Patienten mit EGFR-mutationspositiven Tumoren und einem ECOG-PS von 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 anderen 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. Außerdem führt der pU in diesem Zusammenhang die Ergebnisse der LUX-Lung-1-Studie [41] an, die aus seiner Sicht bestätigten, dass die Effekte der patientenrelevanten Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nicht durch die Unterschiede im ECOG-PS beeinflusst waren.

Die vom pU vorgebrachte Argumentation zur Übertragbarkeit der Wirksamkeit von Afatinib auf Patienten mit ECOG-PS 2 ist nicht stichhaltig. Die genannten Quellen (Inoue 2009, Liu 2011 und ESMO-Leitlinie) sind 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 gilt umso mehr als die Übertragbarkeit von Studienergebnisse auf Patienten mit einem anderen Schweregrad der Erkrankung als in der Regel nicht gegeben angesehen wird [7]. Auch die LUX-Lung-1-Studie ist für den Nachweis der Übertragbarkeit nicht geeignet, da zum einen die Studienpopulation mit einem TKI vorbehandelte Patienten umfasst, die somit nicht zum zugelassenen Anwendungsgebiet von Afatinib zu zählen sind. Zum anderen erfolgte in der LUX-Lung-1-Studie kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 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 Ansprechrate 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 Zweitlinie auf Folgelinien auszugehen ist.

In der vorliegenden Bewertung wurde die einarmige Studie LUX-Lung 2 als nicht verwertbar angesehen. Da somit insgesamt keine relevanten Daten für die Bewertung von Afatinib für Patienten 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

In Modul 4A des Dossiers 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

In Modul 4A des Dossiers 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 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 war die Studie LUX-Lung 2 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

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

In Modul 4A des Dossiers wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien und macht dazu Angaben in Modul 4A (Abschnitt 4.2.5.2). 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

Laut Fachinformation besteht die Zielpopulation aus erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen und / oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, die zusätzlich aktivierende EGFR-Mutationen aufweisen und nicht mit EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren vorbehandelt sind (EGFR-TKI-naiv) [6]. Der pU operationalisiert Patienten mit einem fortgeschrittenen und / oder metastasierten NSCLC mit dem Stadium IIIB/IV gemäß der Stadieneinteilung der UICC (7. Auflage).

Nach dem Beschluss des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich diese Zielgruppe in „Patienten ohne Vorbehandlung“ und „Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie“. Der G-BA stellt dem pU verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien zur Auswahl. Durch die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie gliedert sich die Population „Patienten ohne Vorbehandlung“ in Patienten mit ECOG-PS 0-2 und Patienten mit ECOG-PS 2 (siehe auch Abschnitt 3.2).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass bei Afatinib durch eine irreversible Bindung an den Rezeptor eine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zu bestehenden Therapien besteht.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Angaben zur Inzidenz, Prävalenz und den Überlebensraten des Lungenkarzinoms entnimmt der pU einem gemeinsamen Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) und des Zentrums für Krebsregisterdaten [42,43].

Als Ausgangswert seiner Berechnung bestimmt der pU die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2014 (68 561 bis 79 491 Patienten) und addiert die Inzidenz für das Jahr 2015 (54 972 bis 56 203 Patienten). Die Inzidenz ermittelt er unter anderem mithilfe konstanter alters- und geschlechtsspezifischer roher Erkrankungsraten aus dem Jahr 2010 und multipliziert diese mit den vom statistischen Bundesamt entsprechenden prognostizierten Personenzahlen [44]. Die 5-Jahres-Prävalenz schätzt der pU mithilfe der ermittelten Inzidenzen und einer geschlechtsspezifischen Perioden-Überlebensrate [45].

Mit 8 weiteren Rechenschritten reduziert der pU diese Patientengruppe auf die Zielpopulation. Dabei berechnet der pU jeweils einen Anteilswert.

1) Lungenkrebspatienten mit NSCLC

Der pU ermittelt den Anteil (80,3 % bis 82 %) aus 3 verschiedenen Quellen: einem vom pU geförderten Tumorregister [27], einer Publikation des Tumorregisters München zu kleinzelligem und nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom [46,47] und einem Vortrag zur Epidemiologie des Lungenkarzinoms der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister [48].

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

Der pU zieht 5 verschiedene Quellen heran, mit denen er eine Spanne von 52,8 % bis 89,4 % ermittelt [22,23,27,48,49].

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. Hierzu zieht er Daten von einem vom pU geförderten Tumorregister [27], einer Marktforschungsstudie [49] und IMS-Health-Daten [23] heran. Aus den entsprechenden Minimum- und Maximum-Werten berechnet der pU jeweils einen näherungsweisen Mittelwert, damit die Summe der Anteile der histologischen Subgruppen 100 % ergibt. Der pU geht davon aus, dass 25,18 % der Patienten ein Plattenepithelkarzinom, 65,95 % ein Adenokarzinom, 5,50 % ein großzelliges Karzinom und 3,36 % eine andere histologische Form aufweisen. Anschließend ermittelt er die Patienten mit zusätzlichen aktivierenden EGFR-Mutationen und fasst sie für die weitere Berechnung wieder zusammen. Die Daten zu EGFR-Mutationen entnimmt der pU der Marktforschungsstudie [27] sowie der Analyse von Verordnungsdaten [23] und bildet eine Spanne: Bei Plattenepithelkarzinom weisen 2,8 % bis 3,4 % der Patienten eine aktivierende EGFR-Mutation auf, bei den Patienten mit Adenokarzinom sind es 24,5 % bis 32,0 %, bei Patienten mit großzelligen Karzinomen weisen 7,9 % bis 11,7 % eine aktivierende EGFR-Mutation auf, und bei den sonstigen histologischen Formen sind es 0 % bis 8 %.

4) NSCLC-Patienten nach Therapielinie

Der pU ermittelt einen Anteil von 79,3 % bzw. 16,3 % der NSCLC-Patienten, die eine Erstlinien- bzw. eine Zweitlinientherapie erhalten. Als Quellen zieht er hier IMS-Health-Daten [23] heran. Der pU nimmt an, dass die Anzahl der Patienten in Erstlinientherapie der Subgruppe „Patienten ohne Vorbehandlung“ entspricht. Nur diese Population wird im Folgenden nach ECOG-PS weiter unterteilt.

5) NSCLC-Patienten in Erstlinientherapie nach ECOG-PS

Zur Abschätzung der Anteile der NSCLC-Patienten in einer Erstlinientherapie nach ECOG-PS nutzt der pU eine Marktforschungsstudie [49] und IMS-Health-Daten [23]. Demnach weisen 78,7 % einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf und 21,3 % einen ECOG-PS von 2. Der pU rechnet im Folgenden nur mit der Anzahl der Patienten mit ECOG-PS 0-1 weiter.

6) NSCLC-Patienten in Erstlinientherapie mit ECOG-PS 0-1 nach Art der EGFR-Mutation

Zur Bestimmung der Anteile der NSCL-Patienten nach Art der aktivierenden EGFR-Mutation verwendet der pU Daten aus einer multizentrischen Studie aus Süddeutschland [50] und aus dem Studienbericht eines RCT vom pU selbst [51]. Aus den entsprechenden Minimum- und Maximum-Werten berechnet der pU wieder einen näherungsweisen Mittelwert. Er geht davon aus, dass 55,96 % der Patienten eine Del19-EGFR-Mutation aufweisen, 30,88 % eine L858R- und 13,16 % andere (seltene) EGFR-Mutationen.

7) NSCLC-Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung

Den Anteil der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV mit aktivierender EGFR-Mutation und mit Chemotherapie-Vorbehandlung bestimmt der pU anhand von IMS-Health-Daten [23]. Der pU berechnet, dass 5,4 % der Erstlinienpatienten eine Chemotherapie erhalten.

8) Anteil der GKV-Patienten

Der pU ermittelt einen Anteil von 86,5 % GKV-Versicherten. Somit stellt sich die GKV-Zielpopulation wie folgt dar:

Die Anzahl der Patienten ohne Vorbehandlung (in Erstlinientherapie) mit aktivierender EGFR-Mutation und mit ECOG-PS 0-1 beträgt 4883 bis 12 283, von denen weisen 2732 bis 6873 eine Del19-EGFR-Mutation, 1508 bis 3793 eine L858R-EGFR-Mutation sowie 643 bis 1617 andere EGFR-Mutationen auf. Die Anzahl Patienten ohne Vorbehandlung (in Erstlinientherapie) mit aktivierender EGFR-Mutation und mit ECOG-PS 2 beträgt 1321 bis 3324. Weiterhin berechnet der pU 335 bis 843 Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung in der Erstlinientherapie. In der Summe ergeben sich somit insgesamt 6539 bis 16 450 Patienten als GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Datenlage in Deutschland ist für diese Zielpopulation unsicher, wie der pU diskutiert. So weisen die herangezogenen Studien zum Teil eine kleine Patientenpopulation auf oder wurden regional durchgeführt. Des Weiteren basieren die Bestimmungen der Anteile an EGFR-Mutationen, der ECOG-PS Verteilung und der Therapielinie auf IMS-Health-Daten. Eine Beschreibung der Methode der Analyse fehlt gänzlich. Beispielsweise ist nicht beschrieben, wie die Daten für Deutschland hochgerechnet und adjustiert wurden. Weiterhin fehlt eine genaue Definition für die Selektion der Fälle (z. B. Mindestanzahl der kodierten Diagnosen, Prozeduren) und der Erstlinientherapie. Damit ist eine Bewertung ausgeschlossen. Zusammenfassend ist eine Übertragbarkeit und Generalisierbarkeit der Daten nicht gewährleistet.

Den eigenen Berechnungen liegt die Annahme zugrunde, dass alle inzidenten Fälle eines Jahres sowohl eine Erstlinientherapie erhalten als auch – zusammen mit den Fällen der 5-Jahres-Prävalenz [45] – für eine Folgetherapie infrage kommen. Die Zahl der vorbehandelten Patienten stellt die Obergrenze dar, da unter anderem davon ausgegangen wird, dass alle

inzidenten Patienten im gleichen Jahr eine Folgetherapie erhalten. Die weitere Ermittlung der Zielpopulation erfolgt analog zum Vorgehen des pU. Dabei wird aufgrund der oben schon beschriebenen begrenzten Datenlage in Deutschland davon ausgegangen, dass die ermittelten Anteile sich nicht zwischen den Patienten mit und ohne Vorbehandlung unterscheiden. Dadurch ergibt sich abweichend vom Vorgehen des pU anhand der gelieferten IMS-Health-Daten von einem Anteil von 33 % chemotherapeutisch vorbehandelter Patienten ausgegangen [23]. Durch eine breitere Anwendung der TKI als vom pU angenommen kann sich die Anzahl der mit einer Chemotherapie vorbehandelten Patienten jedoch auch verringern.

Daraus ergeben sich 3669 bis 8593 EGFR-TKI-naive Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen in der GKV-Zielpopulation. Davon sind 2739 bis 6415 Patienten ohne Vorbehandlung mit ECOG-PS Status 0-1, 741 bis 1736 Patienten ohne Vorbehandlung mit ECOG-PS Status 2 sowie 188 bis 441 mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten. Von den 2739 bis 6415 Patienten der Zielpopulation ohne Vorbehandlung mit ECOG-PS Status 0-1 weisen 1533 bis 3590 Del19-EGFR-Mutationen, 846 bis 1981 eine L858R-EGFR-Mutation sowie 360 bis 844 andere EGFR-Mutationen auf.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einer konstanten alters- und geschlechtsspezifischen rohen Erkrankungsrate für das Lungenkarzinom seit 2011 aus. Aufgrund des demografischen Wandels errechnet er eine Zunahme der absoluten Zahlen für die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist 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 3 Subgruppen werden durch unterschiedliche EGFR-Mutationen (Del19, L858R und andere) gebildet.

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 NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

Für Patienten ohne Vorbehandlung:

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

- Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2:
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus
 - oder
 - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [52])
- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:
 - alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie:

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

- Docetaxel oder Pemetrexed

3.2.1 Behandlungsdauer

Für den Behandlungsmodus der Kombinationstherapie Cisplatin mit Vinorelbin legt der pU den Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Afatinib aus dem Jahr 2014 zugrunde [28]. Somit geht er von einer 3-wöchigen Zyklusdauer sowohl für Vinorelbin als auch für Cisplatin aus.

Laut Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie wird für Carboplatin-haltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei NSCLC eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen [52]. Der pU legt für Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde, da diese der empfohlenen Zyklusdauer des jeweiligen Kombinationsarzneimittels laut Fachinformation (mit Cisplatin) entspricht [5,53-56].

Alle anderen Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [4-6,53-58].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch für die Monotherapien als auch für die Kombinationstherapien mit Cisplatin entsprechen den Fachinformationen [4-6,53-58]. Der Verbrauch für Carboplatin entspricht der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-

Richtlinie [52]. Der pU veranschlagt für den Verbrauch der Drittgenerationszytostatika in Kombination mit Carboplatin denselben wie mit Cisplatin. Die Dosierung der Wirkstoffe, die parenteral verabreicht werden, richtet sich nach der Körperoberfläche, die der pU anhand der Dubois-Formel und der Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2009 berechnet [59]. Dieses Vorgehen ist plausibel. Mittlerweile existieren aktualisierte Angaben des Mikrozensus 2013 [60], die den Verbrauch der Wirkstoffe jedoch nicht wesentlich verändern.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten aller Wirkstoffe geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 16.02.2015 wieder. Der pU berücksichtigt korrekt sowohl den Apothekenrabatt als auch sämtliche Herstellerrabatte. Die Verabreichung von Cisplatin erfordert bei den meisten Kombinationstherapien eine Stückelung von Packungen mit unterschiedlicher Wirkstoffstärke. Dabei verwendet der pU für die wirtschaftlichste Berechnung Packungen von unterschiedlichen Herstellern.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen basieren größtenteils auf dem Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Afatinib aus dem Jahr 2014 [28]. Demnach fallen bei der Anwendung von Cisplatin Kosten für eine forcierte Diurese und Hydrierung und bei Paclitaxel und Pemetrexed Kosten für eine Prämedikation mit verschiedenen Arzneimitteln an. Zusätzlich ergeben sich Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen nach der Hilfstaxe.

Abweichend vom Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Afatinib aus dem Jahr 2014 [28] führt der pU bei der Prämedikation von Paclitaxel die Kosten von Cimetidin und Ranitidin auf. Außerdem berücksichtigt er bei der Prämedikation von Pemetrexed für Dexamethason nicht die erforderliche Wirkstoffstärke pro Tablette.

Zusätzlich zu dem Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Afatinib aus dem Jahr 2014 [28] berücksichtigt der pU für die parenteral zu verabreichenden Zubereitungen (Kombinationstherapien mit Cisplatin und Carboplatin sowie Monotherapien mit Gemcitabin, Vinorelbin, Docetaxel und Pemetrexed) Pauschalen aus Onkologievereinbarungen. Dadurch beziffert er die Kosten für eine intravenöse zytostatische Therapie jeweils mit 775,76 € pro Jahr. Für die Berechnung der Kosten der zytostatischen Infusionstherapie fallen entsprechende Ziffern des einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) an. Die anzusetzende EBM-Ziffer richtet sich nach der Dauer der Infusion und beträgt z. B. bei der Kombinationstherapie mit Cisplatin 144,22 € je Verabreichung (EBM-Ziffer 01512) und bei der Monotherapie mit Pemetrexed 5,85 € je Verabreichung (EBM-Ziffer 02100).

Einige Fachinformationen enthalten Angaben wie z. B. regelmäßige Blutuntersuchungen, die zusätzliche Kosten verursachen. Diese hat der pU, wie auch der G-BA in seinem Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Afatinib aus dem Jahr 2014 [28], nicht berücksichtigt.

Für Carboplatin setzt der pU Kosten für eine Prämedikation (Hydrierung) an, die sich nicht aus der Fachinformation ableiten lassen [61].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Auf Basis der aufgeführten Kostenpositionen im Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Afatinib aus dem Jahr 2014 [28] liegen die Jahrestherapiekosten aller Therapien, abgesehen von den Kosten der Pauschalen aus Onkologievereinbarungen (775,76 € pro Jahr für die intravenöse zytostatische Therapie), in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten der zytostatischen Infusionstherapie fallen in Höhe der entsprechenden EBM-Ziffern an.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU beziffert nicht die Versorgungsanteile, die für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets zu erwarten sind.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Vorgehensweise des pU zur Abschätzung der Größe der GKV-Zielpopulation ist plausibel. Jedoch sind die Bestimmungen der Anteile an EGFR-Mutationen, der ECOG-PS Verteilung und der Therapielinie nicht nachvollziehbar, da die angewandte Methode nicht beschrieben und somit nicht bewertbar ist. Bei der eigenen Neuberechnung stellen die Neuerkrankten sowohl die Gruppe der Patienten ohne Vorbehandlung als auch zusammen mit allen anderen Erkrankten die Gruppe mit Vorbehandlung dar.

Auf Basis des Beschlusses des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Afatinib aus dem Jahr 2014 [28] liegen die Jahrestherapiekosten aller Therapien, abgesehen von den Kosten der Pauschalen aus Onkologievereinbarungen (775,76 € pro Jahr für die intravenöse zytostatische Therapie), 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. Für Afatinib gibt es in Deutschland kein weiteres Anwendungsgebiet.

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 3.4.5 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Informationen zum Risk-Management-Plan sowie Annex IIB des European Public Assessment Reports) 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 nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) 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 sind je nach Teilpopulation unterschiedlich.

Tabelle 28 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 28: Afatinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Therapielinie	Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte Patienten	ECOG-PS 0-1	Gefitinib oder Erlotinib oder Cisplatin + (Vinorelbin, Gemcitabin , Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) oder Carboplatin + (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)	EGFR-Mutation Del19	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
			EGFR-Mutation L858R	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
			andere ^b EGFR-Mutationen	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	ECOG-PS 2	Gefitinib oder Erlotinib oder alternativ zu den unter ECOG-PS 0-1 angegebenen Kombinationstherapien: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin	Zusatznutzen nicht belegt	
Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie		Gefitinib oder Erlotinib oder Docetaxel oder Pemetrexed	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. Die Vergleichstherapie Cisplatin + Gemcitabin wurde vom pU vergleichend herangezogen b: nicht ausschließlich L858R-, nicht ausschließlich Del19-EGFR-Mutation ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer				

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 29: 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:	6539–16450 ^a (3669–8593 ^b)	Der Berechnung des Institut liegt die Annahme zugrunde, dass alle inzidenten Fälle eines Jahres eine Erstlinientherapie erhalten und sich alle Patienten – errechnet aus der Addition der 5-Jahres-Prävalenz und der Inzidenz – in einer Folgetherapie befinden. Die Zahl der vorbehandelten Patienten stellt die Obergrenze dar, da unter anderem davon ausgegangen wird, dass alle inzidenten Patienten im gleichen Jahr sowohl eine Erstlinientherapie als auch eine Folgetherapie erhalten. Die Ermittlung der Zielpopulation erfolgt analog zum Vorgehen des pU. Dabei wird aufgrund der begrenzten Datenlage in Deutschland, davon ausgegangen, dass die ermittelten Anteile sich nicht zwischen den Patienten mit und ohne Vorbehandlung unterscheiden.
	Patienten mit ECOG-PS 0-1	4883–12283 ^a (2739–6415 ^b)	
	davon: EGFR-Mutation Del19	2732–6873 ^a (1533–3590 ^b)	
	EGFR-Mutation L858R	1508–3793 ^a (846–1981 ^b)	
	andere EGFR-Mutationen	643–1617 ^a (360–844 ^b)	
	Patienten mit ECOG-PS 2	1321–3324 ^a (741–1736 ^b)	
	Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie	335–843 ^a (188–441 ^b)	
a: Angabe des pU b: Berechnung des Instituts ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 30: 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 Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Afatinib	EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen	34 402,68 ^a	Auf Basis der aufgeführten Kostenpositionen im Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Afatinib aus dem Jahr 2014 [28] liegen die Jahrestherapiekosten, abgesehen von den Kosten der Pauschalen aus Onkologievereinbarungen (775,76 € pro Jahr für die intravenöse zytostatische Therapie), in einer plausiblen Größenordnung.
Gefitinib	EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen (nicht vorbehandelt oder mit platinbasierter Chemotherapie vorbehandelt)	39 695,21 ^a	
Erlotinib		32 408,84 ^a	
Cisplatin +	EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen (nicht vorbehandelt, ECOG-PS 0-2)		
Pemetrexed		76 503,52 bis 76 666,10 ^{ab}	
Gemcitabin		13 643,13 bis 14 256,30 ^{ab}	
Docetaxel		28 367,85 bis 28 464,73 ^{ab}	
Paclitaxel		30 157,09 bis 30 253,97 ^{ab}	
Vinorelbin		11 819,03 bis 13 607,92 ^{ab}	
Carboplatin +	EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen (nicht vorbehandelt, ECOG-PS 0-2)		
Pemetrexed		83 190,54 bis 83 256,24 ^{ab}	
Gemcitabin		20 330,15 ^{ab}	
Docetaxel		35 054,87 ^{ab}	
Paclitaxel		36 308,00 bis 36 327,82 ^{ab}	
Vinorelbin		18 506,05 bis 19 681,77 ^{ab}	

(Fortsetzung)

Tabelle 30: 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 Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Gemcitabin	EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR- Mutationen (nicht vorbehandelt, ECOG-PS 2)	9351,08 ^{ab}	Auf Basis der aufgeführten Kostenpositionen im Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Afatinib aus dem Jahr 2014 [28] liegen die Jahrestherapiekosten, abgesehen von den Kosten der Pauschalen aus Onkologievereinbarungen (775,76 € pro Jahr für die intravenöse zytostatische Therapie), in einer plausiblen Größenordnung.
Vinorelbin		12 131,00 bis 13 929,16 ^{ab}	
Docetaxel	EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR- Mutationen (mit platinbasierter Chemotherapie vorbehandelt)	24 749,16 ^{ab}	
Pemetrexed		72 884,83 bis 72 950,53 ^{ab}	
a: Angaben des pU b: inklusive Hilfstaxe und Kosten der Pauschalen aus Onkologievereinbarungen ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; 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 und 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) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Afatinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-41 [online]. 13.02.2014 [Zugriff: 21.07.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 206). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
4. Teva. Cisplatin Teva 1 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 14.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Lilly. Alimta: Fachinformation [online]. 11.2012 [Zugriff: 27.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Boehringer Ingelheim. Giotrif 40 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2013 [Zugriff: 26.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
8. Boehringer Ingelheim. 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. 20.11.2014 [Zugriff: 15.07.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01523587>.
9. Soria JC, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 03.07.2015 [Epub ahead of print].
10. Boehringer Ingelheim España. Comparison of afatinib to erlotinib in squamous cell lung cancer [online]. In: International Clinical Trials Registry Platform. 18.09.2012 [Zugriff: 01.06.2015]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002380-24-ES>.
11. 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.

12. 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.
13. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16(2): 141-151.
14. 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: 15.07.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005615-18.
15. Boehringer Ingelheim. BIBW 2992 (afatinib) vs gemcitabine-cisplatin in 1st line non-small cell lung cancer (NSCLC): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.01.2015 [Zugriff: 08.07.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01121393>.
16. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(2): 213-222.
17. Boehringer Ingelheim Pharma. Afatinib (Giotrif): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A: EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 14.11.2013 [Zugriff: 19.03.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-402/2013-11-14_Modul4A_Afatinib.pdf.
18. Reck M, Von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27(8): 1227-1234.
19. Mörtz C, Valachis A. Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies. *Lung Cancer* 2014; 84(3): 209-214.
20. Boehringer Ingelheim. LUX lung 2 phase II single arm BIBW 2992 "afatinib" in NSCLC with EGFR activating mutations: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.01.2014 [Zugriff: 08.07.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00525148>.
21. 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.

22. 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): e002560.
23. IMS Health. Assessment of patient population with NSCLC by stage, ECOG-PS, EGFR mutation status and lines of therapy in Germany based on IMS Oncology Analyzer [unveröffentlicht]. 2014.
24. 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.
25. 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.
26. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med* 2008; 359(13): 1367-1380.
27. Iomedico. Tumorregister Lungenkarzinom: siebte Zwischenauswertung; Datenstand 31.01.2014; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG [unveröffentlicht]. 2014.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Afatinib [online]. 08.05.2014 [Zugriff: 26.02.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_BAnz.pdf.
29. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ* 2015; 16(6): 657-670.
30. 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.
31. 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; 30A(5): 635-642.
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. 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>.
36. Van Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument; version 5.1 [online]. 04.2015 [Zugriff: 08.07.2015]. URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf.
37. Yang JCH, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, Mok T, Schuler MH et al. Activity of afatinib in uncommon epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: findings from three prospective trials of afatinib in EGFR mutation-positive lung cancer [Vortragsfolien] [unveröffentlicht]. 15th World Conference on Lung Cancer; 27.-31.10.2013; Sydney, Australien.
38. 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.
39. 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.
40. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruysscher D, Kerr KM, Peters S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl 3): iii27-iii39.
41. Boehringer Ingelheim. BIBW 2992 and BSC versus placebo and BSC in non-small cell lung cancer patients failing erlotinib or gefitinib (LUX-LUNG 1): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.12.2014 [Zugriff: 15.07.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00656136>.
42. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin: RKI; 2013. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf?__blob=publicationFile.
43. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Lunge (C33-C34); Inzidenz, Mortalität, Prävalenz, Überleben [online]. 10.12.2013 [Zugriff: 11.03.2015]. URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

44. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 18.11.2009 [Zugriff: 26.02.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?__blob=publicationFile.
45. Boehringer Ingelheim Pharma. Schätzung der Inzidenzen (2011-2020) und 5-Jahres-Prävalenzen (2010-2020) des Lungenkarzinoms in Deutschland [unveröffentlicht]. 2014.
46. Tumorregister München. Tumorstatistik: Basisstatistiken; C33, C34 nicht-kleinzell. BC [online]. 20.03.2014 [Zugriff: 26.02.2015]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34n_G.pdf.
47. Tumorregister München. Tumorstatistik: Basisstatistiken; C33, C34 kleinzell. BC [online]. 20.03.2014 [Zugriff: 26.02.2015]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34s_G.pdf.
48. Merk J, Reineke A, Schicke B. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [Vortragsfolien] [online]. In: 5. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz (im Rahmen des Deutschen Krebskongresses); 21.02.2014; Berlin, Deutschland. [Zugriff: 23.07.2015]. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf.
49. Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team. NSCLC report: Q3 2014 MAT; Marktforschungsstudie im Auftrag für Boehringer-Ingelheim [unveröffentlicht]. 2014.
50. Gahr S, Stoeher 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. Boehringer Ingelheim Pharma. 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 (analysis of overall survival) [unveröffentlicht]. 2014.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 08.10.2014 [Zugriff: 02.03.2015]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-364/AM-RL-VI-Off-label-2014-10-08.pdf>.
53. Fresenius Kabi. Docetaxel Kabi 160mg/8ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2014 [Zugriff: 27.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
54. Hexal. Gemcitabin Hexal 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 04.2012 [Zugriff: 27.05.2015]. URL: <http://www.hexal.de>.

55. Hospira. Vinorelbin Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2014 [Zugriff: 01.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
56. Hospira. Paclitaxel Hospira 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2014 [Zugriff: 27.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
57. AstraZeneca. Iressa 250 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2014 [Zugriff: 01.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
58. Roche. Tarceva: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 01.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
59. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2012: Deutschland und Internationales. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2012. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2012.pdf?__blob=publicationFile.
60. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. [Zugriff: 24.06.2015]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
61. Sun Pharmaceuticals Germany. Carboplatin Sun 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 02.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

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

Die folgenden Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Subgruppen der Patienten mit den EGFR-Mutationen Del19, L858R und anderen Mutationen, jeweils zum 2. und 3. Datenschnitt.

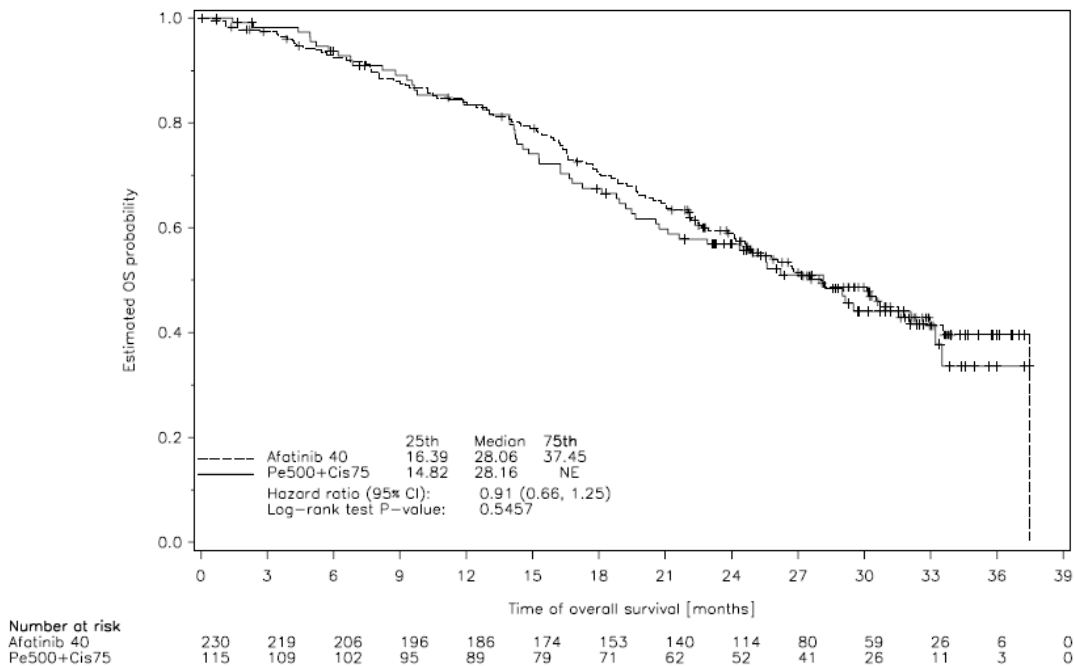


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Gesamtpopulation) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1); 2. Datenschnitt vom Januar 2013

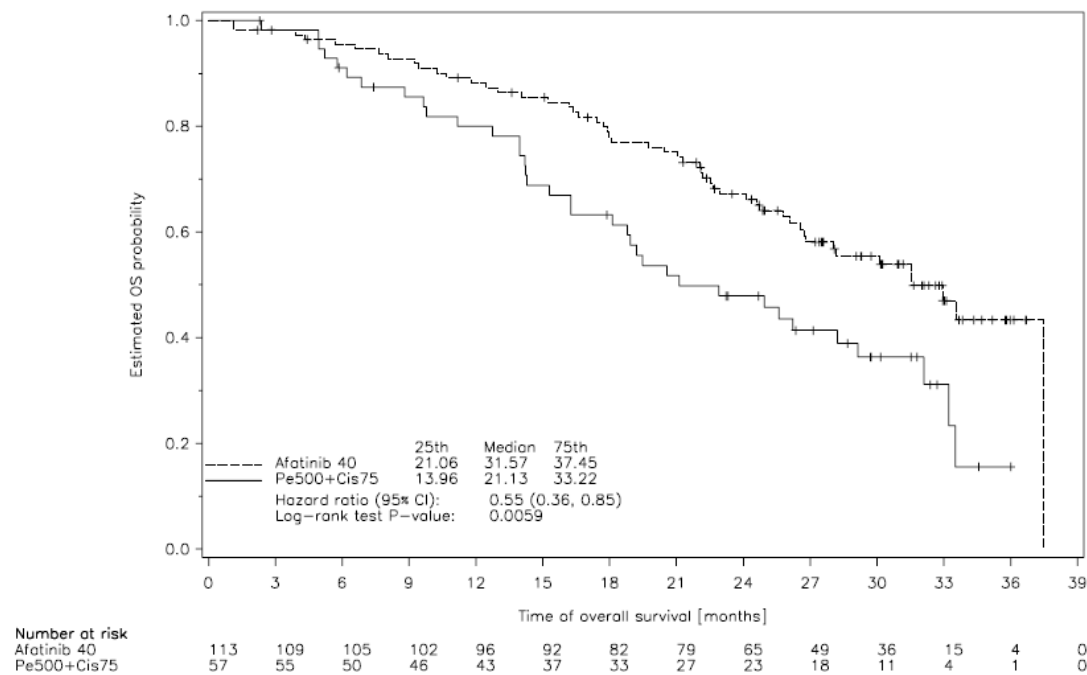


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Subgruppenmerkmal: EGFR-Mutation: Del19) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1); 2. Datenschnitt vom Januar 2013

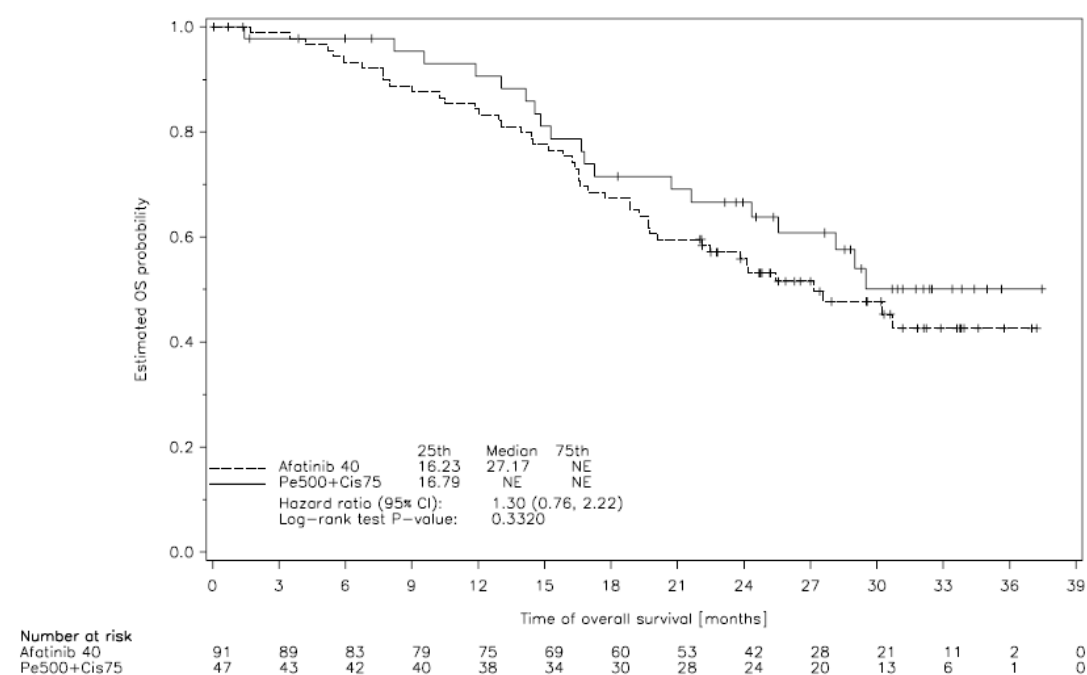


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Subgruppenmerkmal: EGFR-Mutation: L858R) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1); 2. Datenschnitt vom Januar 2013

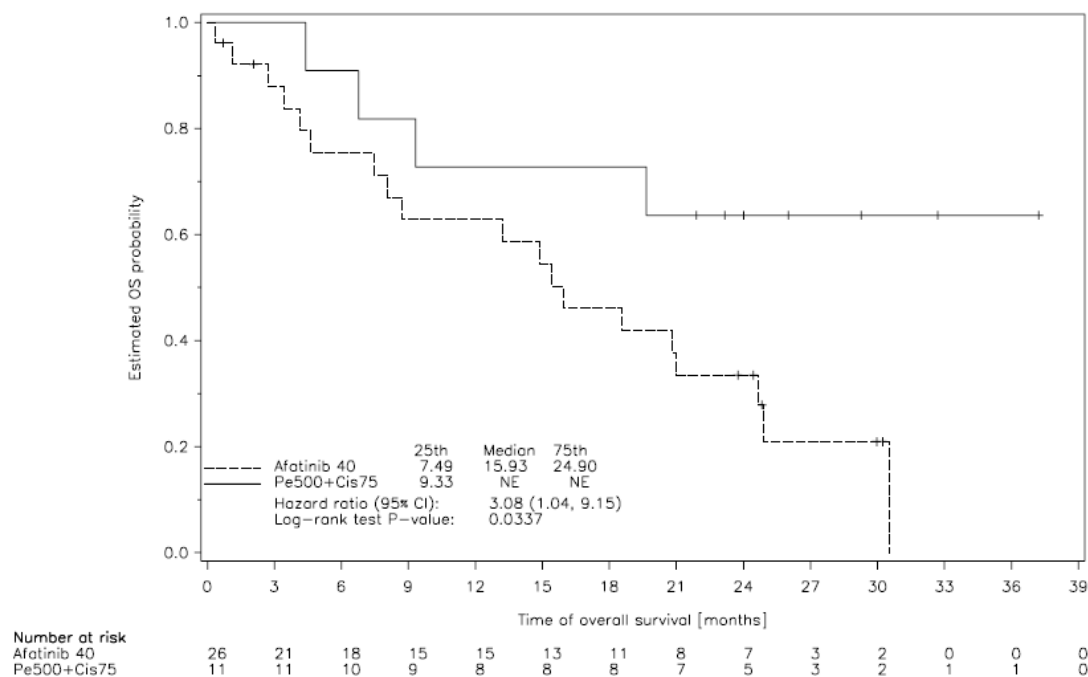


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Subgruppenmerkmal: EGFR-Mutation: andere) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1); 2. Datenschnitt vom Januar 2013

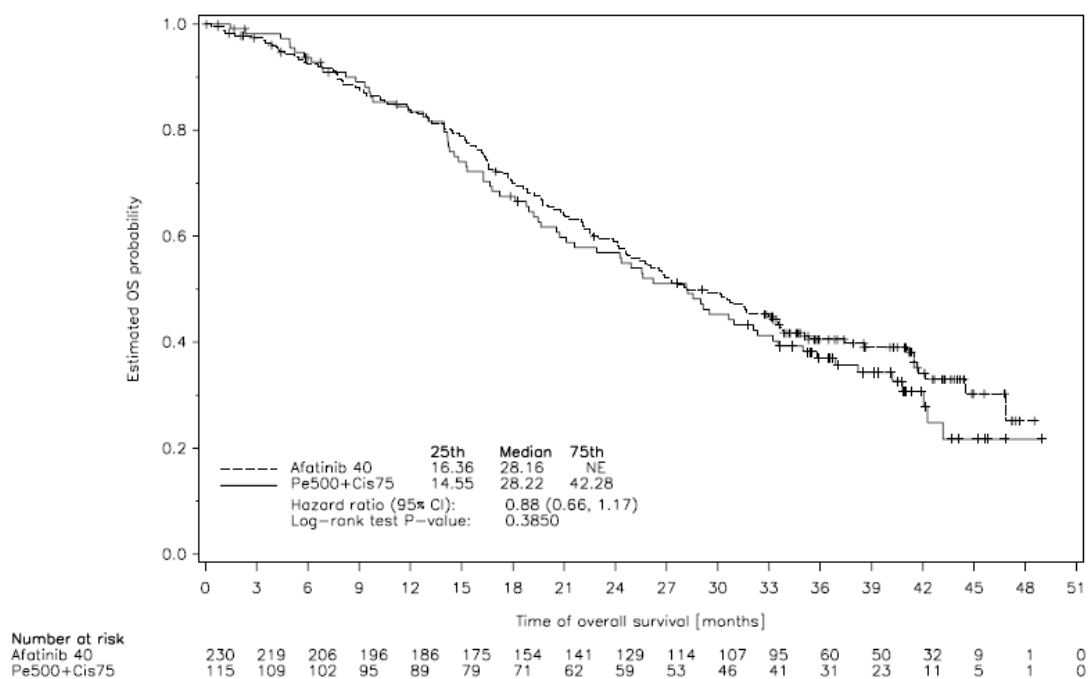


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Gesamtpopulation) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1); 3. Datenschnitt vom November 2013

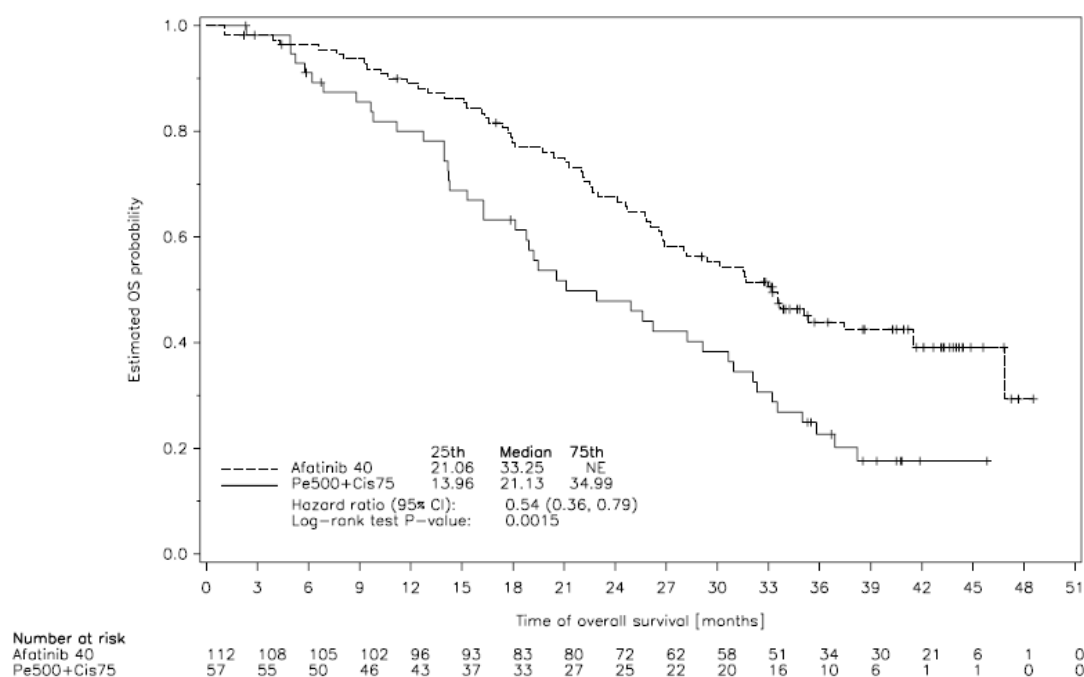


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Subgruppenmerkmal: EGFR-Mutation: Del19) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1); 3. Datenschnitt vom November 2013

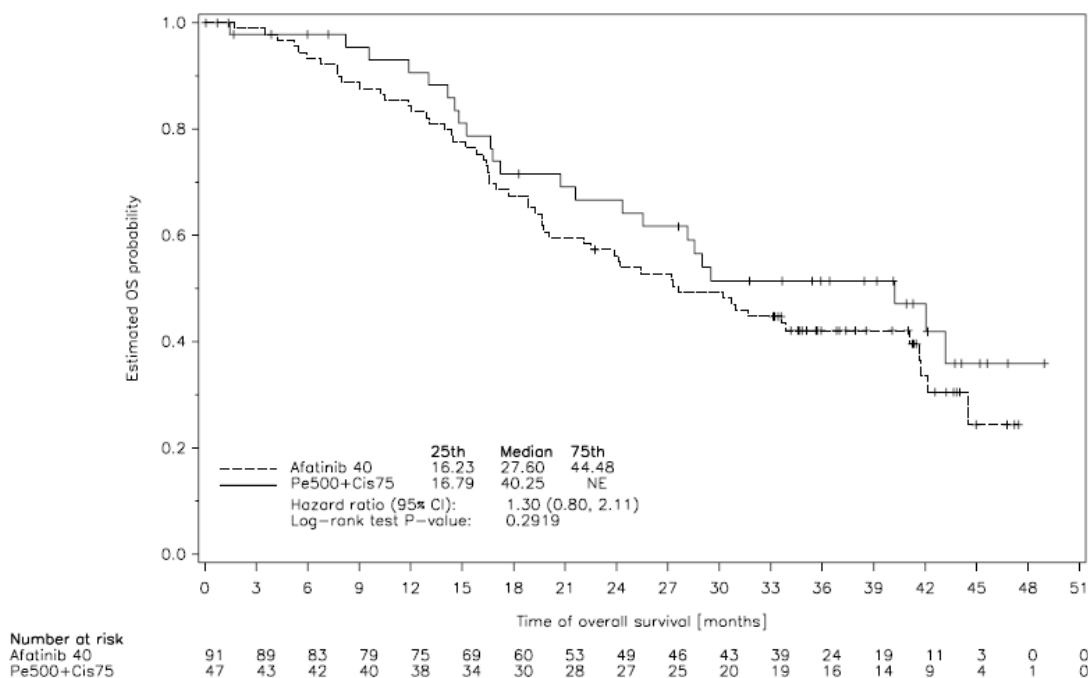


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Subgruppenmerkmal: EGFR-Mutation: L858R) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1); 3. Datenschnitt vom November 2013

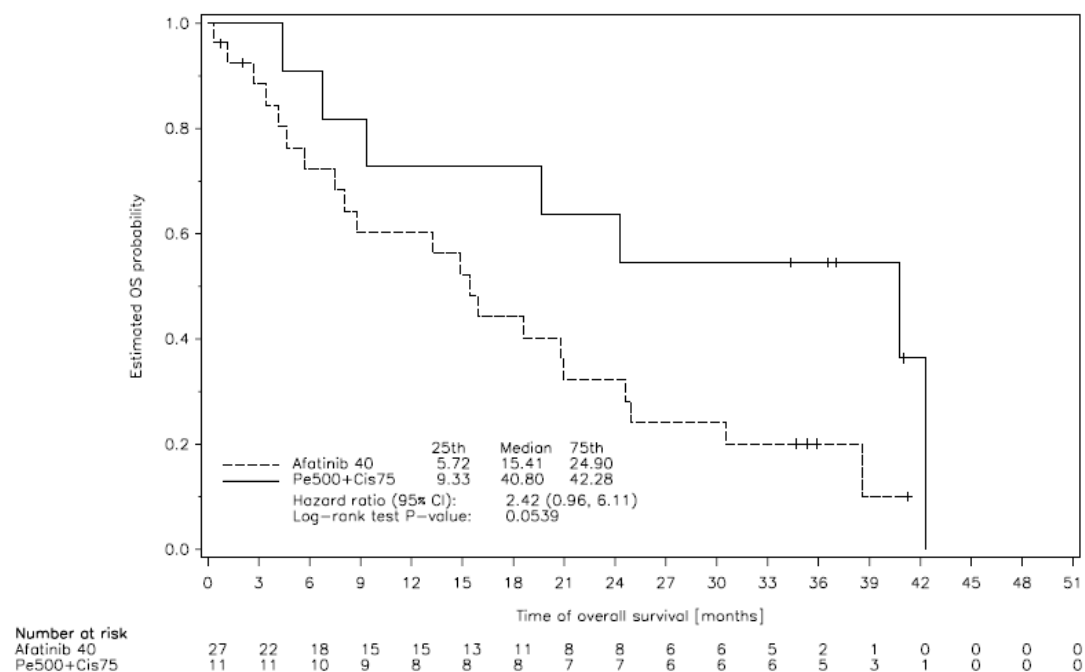


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Subgruppenmerkmal: EGFR-Mutation: andere) – Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1); 3. Datenschnitt vom November 2013

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen, naive Proportionen von Patienten mit Ereignissen

Tabelle 31: Häufige UE (≥ 15 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1)

Studie SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Afatinib N = 229	Cisplatin + Pemetrexed N = 111
LUX-Lung 3		
Gesamtrate	229 (100,0)	109 (98,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	223 (97,4)	97 (87,4)
Diarrhö	220 (96,1)	25 (22,5)
Übelkeit	63 (27,5)	75 (67,6)
Erbrechen	58 (25,3)	52 (46,8)
Stomatitis	88 (38,4)	11 (9,9)
Obstipation	37 (16,2)	39 (35,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	212 (92,6)	38 (34,2)
Ausschlag	146 (63,8)	11 (9,9)
trockene Haut	72 (31,4)	2 (1,8)
Akne	52 (22,7)	0 (0,0)
Pruritus	49 (21,4)	1 (0,9)
Alopezie	29 (12,7)	20 (18,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	178 (77,7)	30 (27,0)
Paronychie	132 (57,6)	0 (0,0)
Nasopharyngitis	39 (17,0)	9 (8,1)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	158 (69,0)	76 (68,5)
Ermüdung	48 (21,0)	40 (36,0)
Schleimhautentzündung	69 (30,1)	5 (4,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	124 (54,1)	51 (45,9)
Husten	39 (17,0)	21 (18,9)
Epistaxis	41 (17,9)	2 (1,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	105 (45,9)	29 (26,1)
Rückenschmerzen	36 (15,7)	13 (11,7)
Erkrankungen des Nervensystems	97 (42,4)	48 (43,2)
Kopfschmerz	38 (16,6)	19 (17,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	96 (41,9)	69 (62,2)
Appetit vermindert	70 (30,6)	61 (55,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Häufige UE (≥ 15 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1)
(Fortsetzung)

Studie SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Afatinib N = 229	Cisplatin + Pemetrexed N = 111
Untersuchungen	92 (40,2)	49 (44,1)
Gewicht erniedrigt	43 (18,8)	16 (14,4)
Augenerkrankungen	76 (33,2)	11 (9,9)
psychiatrische Erkrankungen	56 (24,5)	16 (14,4)
Schlaflosigkeit	37 (16,2)	10 (9,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	32 (14,0)	55 (49,5)
Neutropenie	4 (1,7)	35 (31,5)
Anämie	18 (7,9)	31 (27,9)
Leukopenie	6 (2,6)	21 (18,9)
Gefäßerkrankungen	24 (10,5)	22 (19,8)
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: Preferred Term (bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 32: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3 , ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1)

Studie SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Afatinib N = 229	Cisplatin + Pemetrexed N = 111
LUX-Lung 3		
Gesamtrate	119 (52,0)	49 (44,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	54 (23,6)	8 (7,2)
Diarrhö	35 (15,3)	2 (1,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	43 (18,8)	0 (0,0)
Ausschlag	30 (13,1)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	41 (17,9)	4 (3,6)
Paronychie	28 (12,2)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	28 (12,2)	14 (12,6)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (9,2)	17 (15,3)
Ermüdung	5 (2,2)	11 (9,9)
Untersuchungen	13 (5,7)	11 (9,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (5,2)	9 (8,1)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (5,2)	3 (2,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (3,1)	28 (25,2)
Neutropenie	2 (0,9)	21 (18,9)
Anämie	4 (1,7)	7 (6,3)
Leukopenie	1 (0,4)	9 (8,1)
a: Die Angaben setzen sich aus der Summe der Ereignisse für Grad 3, Grad 4 und Grad 5 zusammen. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: Preferred Term (bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 33: Häufige SUE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1)

Studie SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Afatinib N = 229	Cisplatin + Pemetrexed N = 111
LUX-Lung 3		
Gesamtrate	71 (31,0)	25 (22,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25 (10,9)	4 (3,6)
Diarrhö	15 (6,6)	0 (0,0)
Erbrechen	11 (4,8)	3 (2,7)
Übelkeit	0 (0,0)	2 (1,8)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (6,1)	6 (5,4)
Asthenie	1 (0,4)	2 (1,8)
Ermüdung	3 (1,3)	1 (0,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (6,1)	3 (2,7)
Pneumonie	4 (1,7)	1 (0,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (5,7)	9 (8,1)
Pleuraerguss	2 (0,9)	3 (2,7)
Dyspnoe	4 (1,7)	2 (1,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (4,4)	2 (1,8)
Hypokaliämie	4 (1,7)	1 (0,9)
Dehydratation	3 (1,3)	1 (0,9)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (3,9)	1 (0,9)
Konvulsion	3 (1,3)	0 (0,0)
gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (3,9)	2 (1,8)
Progression eines malignen Neoplasmas	3 (1,3)	2 (1,8)
Metastasen im Zentralnervensystem	3 (1,3)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	5 (2,2)	2 (1,8)
psychiatrische Erkrankungen	3 (1,3)	1 (0,9)
Verwirrheitszustand	3 (1,3)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (1,3)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (1,3)	1 (0,9)
Herzerkrankungen	2 (0,9)	2 (1,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,9)	2 (1,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (0,9)	2 (1,8)
Untersuchungen	1 (0,4)	2 (1,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1)
(Fortsetzung)

Studie SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Afatinib N = 229	Cisplatin + Pemetrexed N = 111
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	3 (2,7)
Anämie	0 (0,0)	2 (1,8)
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: Preferred Term (bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 34: Abbruch wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1)

Studie SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Afatinib N = 229	Cisplatin + Pemetrexed N = 111
LUX-Lung 3		
Gesamtrate	37 (16,2)	17 (15,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (3,5)	3 (2,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (2,6)	0 (0,0)
gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (1,7)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (1,7)	1 (0,9)
Diarrhö	3 (1,3)	0 (0,0)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (1,7)	5 (4,5)
Ermüdung	1 (0,4)	4 (3,6)
Herzerkrankungen	1 (0,4)	2 (1,8)
Untersuchungen	1 (0,4)	2 (1,8)
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: Preferred Term (bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – Weitere Ergebnisse zur Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen

Tabelle 35: EGFR-Mutationstypen der Patienten der Studie LUX-Lung 3 – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1)

EGFR-Mutationstyp	Afatinib N = 230 n (%) ^a	Cisplatin + Pemetrexed N = 115 n (%) ^a
L858R	91 (39,6)	47 (40,9)
Del19	112 (48,7)	57 (49,6)
andere EGFR-Mutationen	27 (11,7)	11 (9,6)
T790M	2 (0,9)	0 (0,0)
S768I	1 (0,4)	0 (0,0)
L861Q	3 (1,3)	3 (2,6)
Insertion im Exon 20	6 (2,6)	3 (2,6)
L858R + S768I	2 (0,9)	0 (0,0)
L858R + T790M	5 (2,2)	2 (1,7)
Del19 + T790M	3 (1,3)	0 (0,0)
G719S, G719A und G719C	3 (1,3)	1 (0,9)
G719S, G719A und G719C + S768I	0 (0,0)	2 (1,7)
G719S, G719A und G719C + T790M	1 (0,4)	0 (0,0)
Wild-Typ	1 (0,4)	0 (0,0)
a: Prozentangaben bezogen auf die Anzahl der Randomisierten im jeweiligen Behandlungsarm ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit EGFR-Mutation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Tabelle 36: Subgruppen (dichotome Endpunkte): Endpunkt Gesamtüberleben nach Merkmal EGFR-Mutation, RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (nicht vorherbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe ^a	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
LUX-Lung 3					
Gesamtüberleben					
EGFR-Mutation					
L858R	91	27,6 [19,8; 41,7] 56 (61,5)	47	40,3 [24,3; n. b.] 23 (48,9)	1,30 [0,80; 2,11] p = 0,292
Del19	112 ^b	33,3 [26,8; 41,5] 63 (56,3)	57	21,1 [16,3; 30,7] 43 (75,4)	0,54 [0,36; 0,79] p = 0,002
Exon 20	6	4,4 [0,4; n. b.] 5 (83,3)	3	19,7 [9,3; 42,3] 3 (100,0)	2,00 [0,38; 10,56] p = 0,407
L861Q	3	15,9 [1,2; 18,6] 3 (100,0)	3	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0,0)	-
G719S/A/C	3	27,0 [15,4; 38,6] 2 (66,7)	1	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0,0)	-
T90M	2	14,9 [n. b.; n. b.] 1 (50,0)	0	-	-
S768I	1	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0,0)	0	-	-
weitere	11	20,8 [7,5; 30,5] 9 (81,8)	4	15,5 [4,4; 40,8] 4 (100,0)	0,87 [0,24; 3,24] p = 0,838
				Interaktion	k. A.
a: Daten des 3. Datenschnitts vom 14.11.2013					
b: In der Subgruppe Del 19 war fälschlicherweise ein Patient mit Wild-Typ-Mutation enthalten. Für den 3. Datenschnitt wurde dies korrigiert und er wurde der Subgruppe andere EGFR-Mutationen zugeordnet.					
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Anhang D – 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 „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
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

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?